



ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN PRAG, PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN ZÜRICH, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. E. KÜLZ IN MARBURG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. W. MARMÉ IN GÖTTINGEN, PPOF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN BERN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN DORPAT, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

ACHTUNDZWANZIGSTER BAND.

MIT 6 TAFELN.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1891.

Inhalt des achtundzwanzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 27. November 1890).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 2. April 1891).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 14. Mai 1891).

I.

Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Dr. Erb in Heidelberg.

Ueber die therapeutische Anwendung des Diuretin (Theobrominnatrium-Natriumsalicylat).

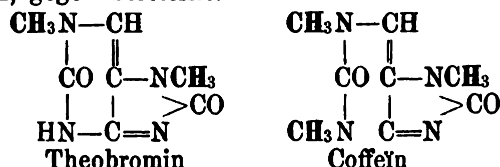
Von

Dr. **Aug. Hoffmann**,
klinischem Assistenzarzt.

(Hierzu Tafel I.)

Der wirksame Bestandtheil des Doppelsalzes Theobrominnatrium-Natrium salicylicum (Diuretin) ist das Theobromin, ein dem Coffeïn verwandter Körper. Während letzteres seit Jahrzehnten als Heimittel gegen mannigfache Uebel, in letzter Zeit aber ganz besonders als Herzmittel und Diureticum empfohlen wurde, so von Brackenridge, Huchard, Lépine, Riegel u. A., hat ersteres Präparat bis in die letzte Zeit noch keinen Eingang in die praktische Medicin gefunden.

Und doch ist schon im Jahre 1841 das Theobromin von Woskresensky in der Cacaobohne entdeckt. Glasson verdanken wir die ersten Untersuchungen darüber. Genauer chemisch bestimmt wurde es von Maly, Hinteregger, Andreasch[1]) und besonders von Emil Fischer[2]), der es als Dimethylxanthin dem Coffeïn, Trimethylxanthin, gegenüberstellte.



Theobromin   Coffeïn

Ueber die physiologische Wirkung dieser Körper liegen erst wenig Mittheilungen vor. Mitscherlich[3]) lässt es zwar schwächer, aber sonst genau so wirken wie Coffeïn. Filehne[4]) zeigte, dass gewisse Unterschiede in der Wirkung beider Substanzen bestehen, dass namentlich dem Theobromin die central erregende Wirkung abgeht.

1) Sitzungsberichte der Wiener Akad. d. Wissensch. 1881—1883. Abth. II.
2) Liebig's Annalen 1882.   3) Cacao und Chocolade. Berlin 1859.
4) Archiv f. Physiologie. 1886.

Erst neuerdings stellte v. Schroeder[1]) mit dem Theobromin pharmakologische Versuche an, nachdem er solche über die diuretische Wirkung des Coffeïn[2]) hatte vorausgehen lassen. Das Ergebniss war, dass das Theobromin sich beim Kaninchen als Diureticum dem Coeffeïn gerade wegen des Mangels der centralen Erregung überlegen zeigte. Auf diese Versuche gestützt, empfahl er ersteres auch beim Menschen als Diureticum zu versuchen.

Die therapeutische Anwendung desselben ist bisher nur von Gram[3]) versucht. Es stellte sowohl mit reinem Theobromin, als auch mit verschiedenen Salzen desselben Versuche an und fand, dass auch beim Menschen durch Theobromin eine harntreibende Wirkung hervorgebracht wurde, die auch da noch zur Geltung kam, wo die bekannten Diuretica und Herzmittel im Stich gelassen hatten. Am besten hatte sich bei ihm zur therapeutischen Anwendung ein Doppelsalz des Theobromin bewährt, das „Theobrominum natriosalicylicum", bezw. Theobrominnatrium cum natrio salicylico (Vulpius), welches auf seine Veranlassung hin von Knoll & Co., Ludwigshafen, hergestellt wird und als „Diuretin Knoll" in den Handel gebracht ist.

Die Mittheilung v. Schroeder's auf der Naturforscherversammlung zu Heidelberg (Section f. inn. Medicin) hatte mehrfache Versuche mit der therapeutischen Anwendung des Theobrominnatrium-Natriumsalicylats in der Klinik des Herrn Prof. Erb veranlasst, deren Resultat im Folgenden mitgetheilt werden soll.

Da inzwischen noch keine weiteren Beobachtungen über die Wirkung dieses Mittels, sowie auch keine Angaben über die Form der Verabreichung desselben vorliegen, so mögen einige Worte über das Präparat und dessen Dosirung vorangehen.

Nach den Mittheilungen von Vulpius[4]) sind die unter dem Namen Diuretin erhältlichen Präparate, sowohl was Theobromingehalt wie Löslichkeit anbetrifft, nicht gleichwerthig. Deshalb unterlassen wir nicht zu bemerken, dass in unseren Versuchen das von Knoll, Ludwigshafen, fabricirte Diuretin zur Anwendung kam. Nach Vulpius ist dasselbe als Doppelverbindung von Theobrominnatrium mit Natrium salicylicum aufzufassen und enthält ca. 50 Proc. reines Theobromin. Das Diuretin ist ein weisses Pulver von bitterem Geschmack. Es löst sich sogar in der Hälfte seines Gewichts Wasser beim Erwärmen und bleibt beim Erkalten gelöst (Gram).

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXIV. Bd. 1888.
2) Ebenda. XXII. Bd. 1886.
3) Therapeut. Monatshefte. 1890. 1. Heft.
4) Pharmaceut. Centralhalle. 1890. S. 311.

Die beste Form, es zu verabreichen, ist nach unseren Erfahrungen die einfache wässrige Lösung, etwa 5 : 100.

Will man Corrigentien zufügen, so ist Vermeidung eines jeden säurehaltigen Syrups nothwendig, so aller Fruchtsyrupe, des Succus liquir. und Aehnlicher. Als bestes Corrigens sind Aqua foeniculi oder Aqu. menth. pip. mit Syrup. simplex zu empfehlen, doch zeigen auch diese Lösungen schon nach einigen Tagen einen Niederschlag von schwer löslichem Theobromin. An der Luft ist Diuretin zersetzlich, deshalb ist eine Verordnung in Pulverform nicht anzurathen.

Pulver in weissem Papier liessen nach 3 Tagen von 1,0 Diuretin 0,09, solche ad chartam ceratam verschrieben 0,04 Theobromin beim Lösungsversuch als Rückstand auf dem Filter zurück, was ca. 20 Proc., resp. 9—10 Proc. des Theobromingehalts der Pulver bedeuten würde.

Der Ausfall von unlöslichem Theobromin ist bei der geringen Resorbirbarkeit, sowie bei der ekel- und erbrechenerregenden Wirkung desselben wohl nicht gleichgültig.

Unsere Patienten bekamen das Diuretin gewöhnlich in Lösung mit oder ohne Zusatz von Syr. simpl. und Aqua foeniculi. Dieselbe war so eingerichtet, dass in 24 Stunden 5,0 Diuretin genommen wurden.

Von besonderem Interesse musste es uns zunächst erscheinen, festzustellen, ob das Theobromin überhaupt resorbirt, resp. ob es als solches im Harn ausgeschieden werde. Da das angewandte Doppelsalz fast die Hälfte seines Gewichts Natron salicylicum enthält, so war es leicht, die Ausscheidung des letzteren Präparats durch die bekannte Eisenchloridreaction nachzuweisen. Dieselbe war denn auch schon nach einigen Stunden im Harn zu erkennen.

Schwieriger war es, das Theobromin nachzuweisen, und doch konnte nur ein positives Ergebniss des Nachweises desselben mit Sicherheit die erfolgte Resorption bestätigen. Die bekannte Schwarzenbach'sche Reaction auf Theobromin[1]) ist die, dass man die zu untersuchende Substanz mit Chlorwasser bei hoher Temperatur eindampft und den Rückstand mit einer Spur Ammoniak versetzt. Es tritt bei der Anwesenheit von Theobromin eine schön purpurrothe Färbung auf, welche durch die bei der Zersetzung des Theobromins entstandene Amalinsäure hervorgebracht wird.

Diese Reaction ergab bei Anstellung derselben ohne weitere Cautelen in wahrscheinlich theobrominhaltigem Harn niemals ein

---

1) E. Schmidt, Pharmaceutische Chemie. II. Bd. 1889.

positives Resultat. Auch wenn ein solches eingetreten wäre, hätten wir doch dasselbe nicht unbedingt auf das Theobromin beziehen dürfen, da auch Harnsäure mit Chlorwasser verdampft im Rückstand eine ähnliche Reaction erkennen liess. Es mussten demnach die Harnsäure, sowie auch die eventuell störenden Harnbestandtheile entfernt werden.

Den Versuchen darüber, welche ich gemeinsam mit Herrn Apotheker L. Reuter, Assistenten der Apotheke des akademischen Krankenhauses, ausführte, wurde die von Maly und Andreasch für die Gewinnung des Coffeïns aus dem Harn angegebene Methode zu Grunde gelegt.

Der Harn wurde auf $^1/_5$ seines Volumens eingedampft, sodann mit Barytmischung bis zur alkalischen Reaction versetzt, filtrirt und das Filtrat mit Chloroform ausgeschüttelt, der Harn abgegossen und die entstandene Chloroformemulsion eingedampft. Der Rückstand wurde 3mal mit siedendem Chloroform ausgezogen, das Chloroform verdampft und der Rückstand desselben abermals durch 3maliges Ausziehen mit Chloroform aufgenommen. Der Rückstand des letzteren Chloroformauszuges wurde mit Chlorwasser auf dem Wasserbade eingedampft. Nun zeigte sich beim Einwirken von Ammoniakgas die purpurrothe Reaction äusserst intensiv.

Harn von Kranken, welche salicylsaures Natron erhalten hatten, sowie solcher von Gesunden ergab niemals positiven Ausfall der Reaction, die jedesmal eintrat, sobald die Kranken Diuretin erhalten hatten.

Es ist demnach die eintretende Reaction wohl nur auf das Theobromin zu beziehen, und dürfte somit als erwiesen angenommen werden, dass das mit dem Diuretin eingeführte Theobromin wirklich resorbirt war und die Nieren passirt hatte. In den Fäces von Kranken, welche Diuretin erhalten hatten, konnten wir Theobromin auf diese Weise nicht nachweisen.

Angewandt wurde Diuretin bisher in 17 Fällen. Davon waren erkrankt an Pleuritis exsudativa 5, Peritonitis et Pleuritis exsud. chron. 1, Leukämie mit Oedemen und Herzdilatation 2, Cirrhosis hepatis 1, Nephritis acuta mit Oedemen 1, Nephritis interstit. et parenchym. 2, Amyloid der Niere 1, organischen Herzkrankheiten 4 (davon mit Nephrit. int. chron. 2).

Was nun die erste Gruppe der Erkrankungen anbetrifft, so war von vornherein kein allzu grosser therapeutischer Effect zu erwarten. Bei dem Theil der Fälle, wo die Entzündungserscheinungen noch auf der Höhe waren, war es gewiss zweifelhaft, ob eine Anregung

der Nierensecretion eine merkliche Verminderung der Ausscheidung der serösen Häute hervorrufen könne. Bei dem anderen Theil der Fälle, wo Fieber und Entzündung bereits zurückgegangen waren, geht ja auch normalerweise das Exsudat unter vermehrter Wasserausscheidung durch die Nieren zurück, so dass bei einer nach Darreichung eines Diureticums eintretenden vermehrten Harnmenge, wenn sie nicht sehr beträchtliche Werthe erreicht, nicht auszuschliessen ist, ob dieselbe nicht auch ohne dasselbe eingetreten wäre.

Nun zeigte sich bei allen Fällen von Pleuritis mit Ausnahme des unter Gruppe 2 genannten, der mit tuberculöser Peritonitis complicirt war, gleich in den folgenden Tagen nach Verordnung von Diuretin eine Vermehrung der Harnsecretion, verbunden mit einer Verminderung des specifischen Gewichts des Urins. Oft war die Vermehrung nur eine geringe, $^1/_5$—$^1/_4$ mehr, als in der Zeit vorher als höchstes Quantum geliefert war, in einzelnen Fällen aber betrug dieselbe das Doppelte oder Dreifache.

Auf jeden einzelnen Fall hier einzugehen, würde zu weit führen, zumal dieselben weniger als Beweis für die diuretische Wirkung angeführt werden sollen. Nur einer, in welchem sich diese Wirkung sehr evident zeigte, möge hier Platz finden.

Karl Köhnlein, 32 Jahre alt, Bäcker. „Pleuritis exsudativa dextra nach Influenza". Patient hatte bei seiner Aufnahme hinten auf der rechten Seite ein ca. 4 Querfinger hohes Exsudat.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
1890 12./1.	36,6 37,3	72 76	200 / 1026	2	
13./1.	37,0 37,0	86 86	500 / 1026	1	Diuretin 5,0 : 200 2stündlich.
14./1.	36,8 37,1	86 86	1800 / 1015	1	Diuretin 5,0 : 200 2stündlich.
15./1.	36,5	110	1750 / 1017	1	Dämpfung fast ganz geschwunden. Subject. Befinden vortrefflich.

Der Patient wurde am 15. Januar auf seinen Wunsch entlassen.

Wenn nun schon bei der Regelmässigkeit, mit der bei diesen Kranken eine Vermehrung der Diurese nach Verabreichung des neuen Mittels eintrat, mit einiger Wahrscheinlichkeit auf die Wirkung desselben geschlossen werden könnte, so ist noch ein anderer Umstand hier erwähnenswerth. Es zeigten sich in keinem der Fälle bedenkliche Nebenwirkungen, abgesehen von leichtem, nicht schmerzhaftem

Durchfall, der einige Male auftrat. Dabei aber handelte es sich mehrfach um schwächliche, hoch fiebernde Kranke, welche Dosen des Mittels bis zu 7,0 pro die, ohne Beschwerden zu klagen, ertrugen. Es dürfte gerade dieser Umstand für die Ungefährlichkeit desselben sprechen.

Bei den Kranken mit Leukämie, verbunden mit Herzdilatation und Oedemen, war ebenfalls eine Steigerung der Diurese, doch nicht erheblichen Grades zu beobachten. Dagegen wirkte bei einem Falle reiner Lebercirrhose ohne Complication von Seiten der Nieren das Mittel gar nicht. Besser wirkte es bei einem zweiten Kranken, der noch an Nephritis interstit. et parenchymatosa litt.

Barnabas Butz, 60 Jahre alt, Ausläufer. Diagnose: Cirrhosis hepatis, Nephritis interstit. et parench. chronica, Hypertrophia et Dilatatio cordis, Arteriosklerose. Der Patient kam am 12. Mai 1890 mit hochgradigem Oedem der unteren Extremitäten, welches sich während der Beobachtung auch auf Brusthaut und obere Extremitäten verbreitete, Ascites, Verkleinerung der Leber und Milzschwellung in die Klinik. Der Urin enthielt viel Albumen, reichliche Mengen von rothen und weissen Blutkörperchen, sowie hyaline, epitheliale und Blutkörperchencylinder.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
16./5.	36,4 36,7	78 76	300 1020	6	
17./5.	36,5 37,2	78 78	800 1013	7	
18./5.	36,6 36,9	78 86	600 1012	5	
19./5.	37,0 36,9	86 86	900 1011	8	Diuretin 5,0 2stündlich.
20./5.	36,8 36,9	86 86	1000 1010	5	" " "
21./5.	36,5 36,6	86 82	1700 1010	3	" " "
22./5.	36,4 37,0	82 86	1600 1010	3	" " "
23./5.	36,2 36,6	92 86	1700 1009	3	Diuretin ausgesetzt.

Patient bekam am 23. Mai Nachmittags plötzlich Schüttelfrost und verstarb an einer beginnenden Pneumonie.

Bei einem 2. Falle von Nephritis interst. parenchymat. exacerbans hatte die Anwendung des Diuretins keine erhebliche diuretische Wirkung, doch wurde der Puls auffallend kräftiger, ohne dass die

Frequenz sich wesentlich änderte. Das subjective Befinden war gehoben.

Auch in dem Fall von Amyloid der Nieren (als Complication von Phthisis pulm. chron.) konnte die Diurese durch Theobromin-natrium-Natrium salicylicum nicht wesentlich beeinflusst werden. Zwar trat einige Male nach Darreichung des Mittels eine Vermehrung des Harns auf, doch zeigte der Fall derartige Schwankungen der täglichen Urinmenge — auch ohne dass der Versuch gemacht worden war, die Nierensecretion zu beeinflussen —, dass daraus keine Schlussfolgerung auf eine Wirkung des Diuretins gezogen werden durfte.

Bei dem Fall von acuter Nephritis wurde die Diurese durch Verabreichung des Theobrominsalzes verdreifacht. Der Fall wurde auf der chirurgischen Klinik beobachtet.[1])

In viel höherem Grade aber zeigte sich die diuretische Wirkung des Diuretins bei den hydropischen Herzkranken, wo dasselbe zur Anwendung kam. Es sind freilich nur relativ wenige solcher Fälle, an denen bisher Versuche mit dem neuen Mittel gemacht wurden; denn selbstverständlich konnten wir uns nicht entschliessen, alle Fälle von Hydropsien bei Herzkranken von vornherein mit demselben zu behandeln und auf die alten bewährten Mittel, vor Allem Digitalis, Strophanthus u. s. w. zu verzichten. So wurden meistens erst dann therapeutische Versuche mit Diuretin angestellt, wenn jene Mittel im Stiche liessen. Ein positiver Ausfall des Versuchs musste dann aber auch um so überzeugender wirken.

An 4 Kranken wurden insgesammt 14 Einzelversuche mit Verabreichung von Diuretin gemacht. Die Diät war dahin geregelt, dass die Kranken ca. 2 Liter Flüssigkeit mit der Nahrung aufnahmen; dieselben befanden sich während der ganzen Zeit unter gleichen Verhältnissen, was Bewegung, Diät u. s. w. anbetrifft. Das Diuretin wurde durchweg in Lösung 5,0 : 200,0 gegeben, und zwar stets Mittags 12 Uhr mit der Darreichung begonnen und im Laufe von 24 Stunden das Arzneiglas geleert. Die Messung und Wägung des Tagesurins geschah stets um 12 Uhr Mittags. Pulszahl und Temperatur wurden Morgens 8 und Abends 6 Uhr bestimmt.

Bei der Wichtigkeit des Gegenstandes glaube ich auf eine kurze Wiedergabe der Krankengeschichten nicht verzichten zu sollen.

1. Friedrich Stephan, 56 Jahre alt, Barbier. Diagnose: Myocarditis chronica, Emphysema pulmonum. Nachdem der Patient

1) Während Drucklegung dieser Arbeit wurde Diuretin bei einem zweiten sehr hydropischen Kranken mit Nephr. acuta angewandt. In 4 Tagen wurde derselbe durch Diuretin, wonach eine grosse Harnfluth erfolgte, von dem Hydrops befreit.

bereits eine Zeit lang ambulatorisch behandelt war, kam er zuerst am 4. Mai 1889 zur Aufnahme. Er litt damals bereits seit 5 Monaten an Athembeschwerden, Herzklopfen, welches oft anfallsweise des Nachts eintrat, Husten und geringem Auswurf. Im April 1889 Oedem der Füsse, sowie Abnahme der Urinmenge.

Bei der Aufnahme wurde mässiges Lungenemphysem mit diffuser Bronchitis constatirt. Herzdämpfung nach links vergrössert. Herzaction regelmässig, dabei reine Töne. Leber etwas vergrössert. Starkes Oedem der unteren Extremitäten.

Auf Expectorantien: Liqu. Ammon. anisat. und Senega-Infus, besserte sich der Zustand nur wenig. Es traten namentlich Nachts häufig Anfälle hochgradiger Dyspnoe ein. Auch Strophanthus brachte keine wesentliche Besserung. Am 9. Mai bekam Patient Infus. Digitalis 1,0 : 150, worauf bereits am 11. Mai bei starker Zunahme der Diurese grosse Erleichterung eintrat. Am 13. und 15. Mai wurde bei dem Kranken, der sonst stets regelmässige Herzaction gezeigt hatte, für kurze Zeit Bigeminie des Pulses beobachtet. Die Besserung hielt im Uebrigen an und der Mann wurde am 25. Mai frei von Oedemen entlassen.

Aber schon im September 1889 trat wieder Verschlimmerung ein; Athemnoth und Oedeme kamen wieder. Auf Digitalis — Patient wurde ambulant behandelt — wieder Besserung bis zum December, wo abermals Schwellung der Füsse, sowie Anfälle heftigster Athemnoth eintraten, die ihn veranlassten, am 8. Januar 1890 wieder in die Klinik einzutreten.

Bei der Aufnahme bestand hochgradige Dyspnoe (Orthopnoe), linksseitiger Hydrothorax, diffuser Katarrh auf den emphysematösen Lungen. Herzdämpfung verbreitert (Mitte des Sternums bis linke vordere Axillarlinie). Hochgradiges Oedem der unteren Extremitäten bis zum Rumpf herauf; Puls irregulär bei reinen Herztönen. Urin enthält viel Albumen.

Es wurde sogleich Digitalisinfus 1 : 150 verordnet.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
9./1.	36,3 36,1	78 irreg.	450 / 1024	1	Seit 8. Jan. Nachmittags Digitalisinfus 1 : 150 2stündl. Urin enthält reichlich viel Albumen.
10./1.	36,2 36,6	78 irreg.	1100 / 1019	2	Urin zeigt Spur Albumen, Allgemeinbefinden besser, doch in der Nacht noch heftige Athemnoth.
11./1.	36,3 36,2	78 irreg.	4000 / 1015	—	Ord.: Digitalisinfus 3stündl. Oedeme schwinden. Kein Albumen im Urin.
12./1.	36,1 36,5	78 irreg.	4500 / 1012	1	Allgemeinbefinden sehr viel besser.
13./1.	36,4 37,4	78	3800 / 1014	1	Athemnoth ganz geschwunden.
14./1.	36,7 36,6	86 78	1800 / 1017	—	Oedeme geschwunden. Noch viel bronchitische Geräusche auf den Lungen. Pat. hat 8,900 kg abgenommen seit seinem Eintritt.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
15./1.	36,4 36,7	78 88	1250 / 1022	1	Ord.: Digitalisinfus 2mal tägl. 1 Esslöffel. Noch starke Bronchitis. Abends 0,2 Camph. trit. In der Nacht Anfall von Herzklopfen (Puls 112) und Athemnoth.
16./1.	36,3 36,4	78 88	1000 / 1022	2	Puls regelmässig.
17./1.	36,1 36,2	78 78	750 / 1020	—	Leichtes Oedem der Füsse; kein Eiweiss im Urin. Ord.: Digitalis 0,1 2mal täglich.
18./1.	36,4 36,7	78 78	550 / 1029	3	
19./1.	36,4 37,3	78 78	950 / 1021	1	
20./1.	36,6 36,8	78 78	1200 / 1021	—	In den letzten Nächten viel Athemnoth und Beklemmung. Oedeme steigen.
21./1.	36,5 36,5	78 78	1300 / 1018	1	Ord.: v. 21. Jan. 12 Uhr Mittags an 5,0 Diuretin pro die.
22./1.	36,2 36,7	78 78	2600 / 1014	1	Subject. Befinden besser. Athem leichter. Pat. hat 2,2 kg abgenommen in 7 Tagen.
23./1.	36,5 37,1	82 82	1750 / 1014	1	Pat. fühlt sich sehr erleichtert. Keine Anfälle von Athemnoth mehr.
24./1.	36,4 36,4	82 78	1500 / 1016	—	Oedeme geschwunden. Diuretin ausgesetzt. Digitalis ausgesetzt.
25./1.	36,1 36,5	78 78	2000 / 1019	—	
26./1.	36,0 36,6	72 72	900 / 1018	—	In der Nacht wieder Athembeschwerden.
27./1.	36,5 36,7	78 78	1100 / 1021	—	
28./1.	36,2 36,5	78 78	1000 / 1020	—	Ord.: Diuretin 5,0 pro die.
29./1.	36,4 36,9	78 78	1550 / 1021	—	
30./1.	36,4 36,8	78 irreg.	2300 / 1016	2	Schlaf gut. Pat. fühlt sich erheblich besser. Athembeschwerden bedeutend gebessert.
31./1.	36,1 36,9	78 78 irreg.	2000 / 1018	1	Mittags 12 Uhr Diuretin ausgesetzt.
1./2.	36,3 36,8	86 86 irreg.	1250 / 1021	2	Athem etwas schwerer.
2./2.	36,4 36,5	86 86	900 / 1026	—	
3./2.	36,4 36,2	86 92	800 / 1023	2	Das Befinden des Pat. ist in den letzten Tagen schlechter geworden. Namentlich die Athemnoth hat zugenommen. Ord.: Diuretin 6,0 pro die.
4./2.	36,4 36,5	92 86	1300 / 1020	2	

Datum	Temp.	Puls	Urin-menge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
5./2.	36,1 36,5	86 86	1750 1019	2	Subject. Befinden bedeutend besser.
6./2.	36,4 36,5	86 92	2350 1018	—	Ord.: Diuretin 7,0.
7./2.	36,2 37,0	86 86	2300 1018	1	Kein Eiweiss im Urin. Ord.: Diuretin 8,0.
8./2.	36,3 37,0	92 86	1600 1017	1	Durch Stuhl heute viel Urin verloren. Diuretin ausgesetzt.
9./2.	36,1 36,3	92 86	1500 1022	1	In der Nacht mehr Engigkeit wie die Tage zuvor.
10./2.	36,1 36,2	78 irreg. 86	900 1024	1	Ord.: Coffeïn. natrio-salicyl. 0,25 4 mal pro die.
11./2.	36,0 36,1	86 92	500 1023	2	Coffeïn 0,25 5 mal pro die.
12./2.	37,0 36,6	92 irreg. 96 irreg.	950 1022	1	Subject. Befinden etwas besser, Abends Erbrechen.
13./2.	37,1 36,7	96 irreg. 96	800 1023	1	Coffeïn ausgesetzt; Appetit schlecht.
14./2.	36,4 37,1	96 86 irreg.	750 1021	2	Digitalisinfus 1:150 2 stündlich.
15./2.	36,6 36,8	96 96	750 1020	1	Puls klein, irregulär; Appetit schlecht.
16./2.	36,5 36,2	92 92	1000 1015	1	Puls etwas besser, aber noch irrregulär. Subj. Befinden besser. Digitalisinfus 3 stündlich.
17./2.	36,6	96	1250 1018	1	Pat. wurde auf seinen Wunsch häusslicher Verhältnisse halber mit der Ordination, Digitalis noch weiter zu nehmen, entlassen. Er starb 1½ Monate später in seiner Heimath. Graphische Darstellung des Verlaufs der Diurese s. Taf. I.

Wir sehen also bei diesem Patienten sofort auf Digitalis hin eine reichliche Diurese eintreten, welche die Oedeme fast zum Verschwinden bringt. Jedoch schon nach 8 Tagen macht sich eine Abnahme der Menge und Zunahme des specifischen Gewichts des Urins bemerklich. Digitalis in kleinen Dosen weiter gegeben, vermag den Wiedereintritt der Oedeme nicht zu verhindern. Erst nachdem Diuretin 5,0 pro die neben Digitalis (in der bisherigen kleinen Dose) gegeben wird, steigt die Diurese an, und die Oedeme schwinden wieder. Nach Aussetzen von Digitalis und Diuretin tritt wieder schon am 2. Tage Nachlass der Diurese ein, die wieder steigt auf erneute Gabe des letzteren Mittels, welches also hier allein zur Geltung kommt.

Nach abermaligem Aussetzen des Mittels tritt wieder Verschlechterung ein, die bei erneuter Anwendung gehoben wird. Nun wurde zu höheren Dosen von Diuretin übergegangen, es wurden sogar 8,0 pro die gegeben, ohne dass der Patient unangenehme Nebenwirkungen gespürt hätte, aber auch ohne dass eine Steigerung der Diurese erzielt wäre. Gleich nach Aussetzen wieder Abfall der Diurese und erhöhte subjective Beschwerden.

Es wurde versuchsweise Coffeïn. natriosalicylicum in Dosen von 1,0—1,25 pro die gegeben, wobei aber weder die Harnausscheidung, noch das subjective Befinden sich besserten. Auch ein Digitalisinfus 1 : 150 zeigte keine erhebliche günstige Wirkung. Da der Patient austrat, so waren leider keine weiteren Versuche mit Diuretin möglich.

Eine graphische Darstellung zeigt die Wirkung des Diuretins in diesem Falle evident, besonders der Abfall des specifischen Gewichts mit Beginn der vermehrten Diurese lässt sich daraus gut übersehen (Taf. I).

2. Herr L. W., 37 Jahre alt, Agent, kam am 29. April in die Klinik (Privatpatient des Herrn Prof. Erb). Diagnose: Insuff. valv. mitralis. Derselbe ist von mütterlicher Seite phthisisch belastet; eine Schwester ist an Phthise gestorben. Im Jahre 1878 leichter Gelenkrheumatismus; 1880 Lues mit geringen Secundärerscheinungen. Sonst gesund.

Schon seit mehreren Jahren leichte Anfälle von Kurzathmigkeit bei Anstrengungen. December 1889 traten stärkere Athembeschwerden auf, die sich nicht wieder verloren.

Im Januar 1890 bekam Patient zum ersten Male Digitalis, es erfolgte aber nur kurze Besserung. Im Februar öfter blutiger Auswurf (Infarct?). Im März Oedeme der Knöchel. Seit 15. März bettlägerig. Trotz verschiedener Medicationen, wie Digitalis als Infus und Tinctur, Strophanthus, Kali aceticum, Tinctura Scyllae, trat keine erhebliche Besserung ein.

Die Oedeme wurden stärker, es kam Ascites hinzu und am 5. April wurde derselbe punktirt, wobei 5 Liter klarer Flüssigkeit entleert wurden. Nachher wieder rasches Anwachsen. Das Oedem am Scrotum, welches sehr hochgradig war und den Patienten sehr belästigte, wurde local punktirt und so etwas zurückgebracht, doch kam dasselbe stets wieder.

Bei der Aufnahme war Patient, der sonst ein grosser kräftiger, noch ziemlich gut genährter Mann ist, in einem sehr desolaten Zustand. Es bestand hochgradiges Oedem der Beine, sowie des Scrotum, Penis und der Bauchhaut, starker Ascites, rechtsseitiger Hydrothorax, sowie geringes Oedem der Hände.

Von Seiten der inneren Organe fand sich mässiges Emphysem der Lungen. Herzdämpfung von der 3.—7. Rippe, von der Mitte des Ster-

nums bis zur linken vorderen Axillarlinie reichend. An der Spitze systolisches Geräusch. 2. Pulmonalton verstärkt.

Leber und Milz, soweit abzugrenzen, normal.

Der Urin enthält viel Albumen und ein reichliches Sediment. Dasselbe besteht aus Uraten, hyalinen und gekörnten Cylindern, wenig zelligen Elementen.

Es wurde sofort Digitalisinfus 1 : 150 gegeben, sowie Fachinger Wasser und leichte Diät.

Die folgende Tabelle zeigt den Verlauf der Krankheit.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
20./4.	36,5 36,8	86 92	600 / 1030	1	Urin braunroth, enthält ca. 3/4 Vol. Albumen, reichliches Sedimentum lateritium. Viel kleine hyaline und körnige Cylinder. Ord.: Infus. Digital. 1 : 150 2stündl. 1 Esslöffel.
21./4.	36,7 36,7	92 92	700 / 1026	1	
22./4.	36,3 36,3	100 92	1000 / 1080	4	Urin enthält nur Spuren von Eiweiss. Subj. Befinden besser.
23./4.	36,3 36,7	92 92	2100 / 1016	4	Digitalisinfus 4stündl. 1 Esslöffel. Oedeme nehmen ab.
24./4.	36,4 36,6	92 90	3000 / 1012	5	Urin eiweissfrei.
25./4.	36,3 36,7	90 92	1800 / 1010	5	Viel Urin beim Stuhlgang verloren; Urin eiweissfrei. Digitalisinfus 3mal tägl. 1 Esslöffel.
26./4.	36,2 36,4	96 86	2200 / 1012	2	1/3 Vol. Albumen.
27./4.	36,0 36,8	92 92	700 / 1026	1	Puls klein; subj. Beschwerden, Athemnoth nehmen zu. Ord.: Ab. Camphor. trit. 0,2. Digitalisinfus 2stündlich.
28./4.	39,2 36,9	92 92	1300 / 1020	1	Oedeme nehmen zu, 1/5 Vol. Albumen im Urin.
29./4.	36,3 36,5	88 102 irreg.	1200 / 1020	2	Erbrechen, Puls klein, irregulär. Ord.: Tinct. Stroph. 2mal 15 Tropfen täglich.
30./4.	36,2 36,6	88 irreg. 88	600 / 1026	3	Erbrechen, viel Schweiss. Starke Athembeklemmung. Digitalisinfus 4stündlich.
1./5.	36,2 36,9	82 82	400 / 1022	3	Digitalis ausgesetzt. 3mal tägl. Camphor. trit. 0,2. 2mal tägl. Strophanthus weiter zu nehmen (15 Tropfen). Diuretin 5,0 pro die in Lösung.
2./5.	36,4 36,6	86 86	Urin reichlich, mit Stuhl verloren gegangen	7	Puls regelmässig, kräftiger, Schlaf gut.
3./5.	36,3 37,0	86 86	1900 / 1012	5	Kein Albumen im Urin. Diuretin ausgesetzt.
4./5.	36,3 37,1	86 86	3100 / 1015	1	Kein Albumen. Subj. Befinden besser. Oedeme und Ascites sehr zurückgegangen.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
5./5.	36,2 37,1	86 92	700 / 1021	2	4 Campherpulver à 0,2 tägl. Strophathus weiter nehmen.
6./5.	36,2 36,5	92 88	800 / 1020	2	Viel Schweiss. Puls regelmässig, gut. 4 Campherpulver 0,2.
7./5.	36,3 37,2	88 92	700 / 1023	1	Viel Albumen im Urin. 2 Campherpulver.
8./5.	36,7 36,7	92 92	1100 / 1023	1	Ord.: Diuretin 5,0 pro die. Campher ausgesetzt. Strophantus weiter nehmen.
9./5.	36,8 38,0	92 96	2700 / 1015	—	Spur Albumen im Urin. Oedem und Ascites nehmen ab.
10./5.	37,8 38,2	96 88	2500 / 1015	3	Spur Albumen im Urin. Oedeme an den Unterextremitäten geschwunden. Noch Spuren Ascites. Etwas Bronchitis auf den Lungen.
11./5.	36,7 36,5	92 92	2200 / 1014	2	Viel Schweiss. Stuhl anhaltend diarrhoisch. Diuretin aussetzen; Strophantus weiter.
12./5.	36,7 36,8	92 92	1000 / 1014	7	Viel Albumen im Urin.
13./5.	36,3 36,9	92 92	1700 / 1021	2	
14./5.	36,9 36,2	92 98	1000 / 1020	2 h. St.	Ord.: Diuretin 5,0 pro die. Pat. hat 20 kg an Körpergewicht abgenommen seit der Aufnahme.
15./5.	36,2 36,7	92 88	1400 / 1020	1	
16./5.	36,3 36,7	92 108	2400 / 1015	2	
17./5.	36,5 36,8	96 110	2200 / 1014	1	Ascites gänzlich geschwunden. Diuretin ausgesetzt; Strophanthus weiter nehmen. Wenig Albumen im Urin.
18./5.	36,2 36,6	96 120	1400 / 1018	1	
19./5.	36,2 36,6	96 120	1000 / 1020	1	
20./5.	36,2 36,6	96 120	600 / 1023	1	Albumen im Urin reichlicher, 5 pro mille (nach Erb). Abends Knöchelödem.
21./5.	36,2 36,3	96 104	500 / 1024	1	Erbrechen. Knöchelödeme nehmen zu. 1 pro mille Albumen.
22./5.	36,0 36,5	96 104	600 / 1025	1	Pat. giebt an, dass er sich während des Diuretingebrauchs viel besser gefühlt habe. Subject. Befinden verschlechtert. Viel Athembeklemmung. 7 pro mille Albumen.
23./5.	36,0 36,3	104 104	900 / 1022	1	Ord.: Diuretin 5,0 pro die.
24./5.	36,0 36,6	96 98	800 / 1020	2	6 pro mille Albumen.
25./5.	36,2 36,7	98 92	2000 / 1013	2	Athem leichter. Pat. fühlt sich bedeutend besser. 4 pro mille Albumen im Urin. Diuretin ausgesetzt.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
26./5.	36,7 37,0	92 92	2400 / 1015	1	3 pro mille Albumen.
27./5.	36,3 36,8	96 92	1000 / 1025	2	5 pro mille Albumen.
28./5.	36,6 36,8	92 92	900 / 1020	1	4,5 pro mille Albumen.
29./5.	36,4 36,6	92 94	700 / 1021	1	7 pro mille Albumen. Mehr Engigkeit auf der Brust.
30./5.	36,2 36,8	92 92	700 / 1023	2	Mehrfach Erbrechen. Mehr als 7 pro mille Albumen.
31./5.	36,0 36,9	94 94	900 / 1023	1	Ord.: Coffeïn. natrio-salicyl. 0,25; 5 mal tägl. 1 Pulver. Ueber 7 pro mille Albumen.
1./6.	36,1 36,2	92 92	700 / 1023	1	
2./6.	36,1 36,6	92 96	1000 / 1023	1	Ueber 7 pro mille Albumen. Subjectives Befinden eher verschlechtert. Oedeme und Ascites nehmen wieder zu.
3./6.	36,1 36,6	92 96	700 / 1023	1	Ueber 7 pro mille Albumen. Coffeïn ausgesetzt.
4./6.	36,0 36,3	92 92	800 / 1020	1	Starke Beklemmungen. Der Appetit ist von Tag zu Tag schlechter geworden. Ord.: Diuretin 5,0 pro die.
5./6.	36,1 36,2	92 104	1000 / 1018 viel Urin mit Stuhl	viel dünne Stühle	Es ist wieder Durchfall eingetreten. Die Entleerung der Stühle ist nicht schmerzhaft. Subject. Befinden noch nicht wesentlich besser.
6./6.	36,0 36,6	108 104	1100 / 1016	"	5 pro mille Albumen, Puls kräftiger. Pat. war ausser Bett, fühlt sich besser.
7./6.	36,8 36,4	102 98	1700 / 1014	1	Die Nacht war viel besser. Pat. fühlt sich wohler; Puls kräftiger. 4 pro mille Albumen.
8./6.	36,1 36,7	104 108	1800 / 1014	4	Appetit sehr gebessert. 3 pro mille Albumen.
9./6.	36,6 36,6	104 110	3600 / 1010	8	Viel Urin mit dem Stuhl verloren gegangen. Subjectives Befinden bedeutend gebessert. Oedeme gehen zurück. Puls kräftiger. 2 pro mille Albumen.
10./6.	36,3 36,8	104 110	5000 / 1010	4	2 pro mille Albumen.
11./6.	36,7 37,5	112 108	4260 / 1010	1	Pat. hat in den letzten 5 Tagen 5 kg abgenommen. 1 pro mille Albumen im Urin.
12./6.	36,3 37,0	112 108	3500 / 1012	1	Ascites und Oedeme geschwunden. 2 pro mille Albumen.
13./6.	36,4 36,4	100 104	2300 / 1013	2	Diuretin ausgesetzt; 2 pro mille Albumen.
14./6.	36,9 37,1	100 108	1800 / 1015	1	3 pro mille Albumen.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
15./6.	36,5 36,7	110 108	1000 / 1015	1	Pat. fühlt sich noch wohl. 4 pro mille Albumen.
16./6.	36,1 36,8	110 108	1000 / 1020	2	In der Nacht etwas Beklemmung. Puls kleiner, leichter unterdrückbar. 7 pro mille Albumen. Ord.: Natr. salicyl. 2,5 pro die in Lösung.
17./6.	36,2 36,9	96 102	1000 / 1021	2	7 pro mille Albumen; Nacht war schlechter.
18./6.	36,1 36,9	96 96	1000 / 1020	3	6 pro mille Albumen.
19./6.	36,2 36,3	104 94	900 / 1020	—	6 pro mille Albumen.
20./6.	36,4 36,5	98 92	800 / 1020	2	Ascites wieder ziemlich erheblich. Oedeme der Unterextremitäten mässig. Appetit schlecht. Viel Athembeschwerden. 4 pro mille Albumen. Ord.: Pulv. fol. Digitalis 0,1; Natr. bicarb. 1,0. Dos. V pro die. Natron salic. ausgesetzt.
21./6.	36,3 36,1	92 92	1200 / 1014	6	Subject. Befinden besser. Puls noch klein. Digitalis 0,3 pro die. 5 pro mille Albumen.
22./6.	36,3 36,2	88 92	900 / 1014	9	Subject. Befinden wieder schlechter. Appetit gering. Viel Stuhldrang. Viel Urin ist mit dem Stuhl verloren gegangen. Digitalis 0,3 pro die. 4 pro mille Albumen.
23./6.	36,0 36,5	92 92	800 / 1012	6	Digitalis 0,3 weiter.
24./6.	36,0 36,4	92 104	1000 / 1012	5	Subject. Befinden viel schlechter. Ascites und Oedeme haben zugenommen. Circumferenz des Abdomen 102 cm. Ord.: Digitalis 0,3 weiter. Diuretin 5,0 pro die.
25./6.	36,2 36,6	104 98	1600 / 1011	9	Körpergewicht hat in den letzten 7 Tagen um 7,3 kg zugenommen. Digitalis ausgesetzt.
26./6.	36,4 36,7	108 112	4600 / 1010	5	Grosse Erleichterung des subject. Befindens. Appetit und Schlaf gebessert. Diuretin 5,0 pro die weiter.
27./6.	36,9 37,1	108 108	6700 / 1008	9	Besserung hält an. Albumen kaum nachzuweisen.
28./6.	36,8 37,0	108 112	6100 / 1010	7	Pat. unternimmt wieder Spaziergänge. Appetit sehr gut. Spur Albumen.
29./6.	36,9 36,9	104 104	4200 / 1010	5	Andauernd vorzügliches Befinden. 1 pro mille Albumen.
30./6.	36,8 37,0	108 112	2400 / 1010	6	Der Pat. hat in den letzten 5 Tagen 15,5 kg an Gewicht zugenommen. 2 pro mille Albumen.
1./7.	36,6 37,2	104 108	2500 / 1010	6	Diuretin ausgesetzt. Circumferenz des Abdomens 86 cm, seit 24. Juni um 16 cm abgenommen. 2 pro mille Albumen.
2./7.	36,7 37,0	108 104	1700 / 1012	6	
3./7.	36,3 37,0	110 108	1600 / 1013	6	Puls klein, leicht zu unterdrücken.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
4./7.	36,4 36,5	110 108	1100 1014	5	Befinden schlechter.
5./7.	36,3 36,2	106 110	1100 1014	6	
6./7.	36,0 36,0	108 118	1300 1015	3	Ascites wieder nachzuweisen. Appetit schlechter. Erbrechen.
7./7.	36,0 36,2	110 112	1400 1015	4	Ord.: Diuretin 5,0 pro die.
8./7.	36,2 36,0	108 108	1700 1010	4	
9./7.	36,1 36,7	110 112	2800 1010	4	Appetit und subjectives Befinden gebessert.
10./7.	36,4	108	3000 1010	4	Graphische Darstellung des Verlaufs der Diurese s. Taf. I.

Der Patient bekam vom 10. Juli an täglich 5,0 Diuretin, wobei die Urinmenge nicht unter 2500 sank. Am 25. Aug. starb er ziemlich plötzlich an Herzinsufficienz. Die Autopsie bestätigte die Diagnose. In den Nieren fanden sich nur Zeichen der Stauung; keine Entzündungserscheinungen, obwohl Patient mehrere Hundert Gramm Diuretin bekommen hatte.

Auch bei diesem Patienten ergiebt die Anwendung des Diuretins ähnliche Resultate wie in Fall I. Auch hier sehen wir die anfangs gute Digitaliswirkung bald nachlassen, die Beschwerden und Oedeme nehmen zu. Abermalige grosse Dosen von Digitalis mit Strophanthus combinirt bringen keine wesentliche Besserung. Es wird nun statt Digitalis neben Strophanthus und den wegen des kleinen Pulses und collabirten Zustandes des Patienten verordneten Campherpulvern Diuretin gegeben. Sofort steigt die Harnausscheidung, die aber nach Aussetzen des Mittels, bei Fortgebrauch von Strophanthus und Campher, sehr zurückgeht. Nachdem nun auch der Campher ausgesetzt ist, bringen erneute Gaben von Theobromin. natriosalicylicum auch erhöhte Diurese, welche nach Aussetzen des letzteren vom Strophanthus allein nicht unterhalten wird. Erst erneute Gaben von Diuretin lassen sie wieder anwachsen. Noch einmal wiederholt sich dann bei Aussetzen und Wiederverordnen von inneren Mitteln dasselbe Verhalten. Als auch nun nach Aussetzen desselben die Harnausscheidung sinkt und die inzwischen verschwunden gewesenen Oedeme wieder anwachsen, wird ein Versuch mit Coffeïn. natriosalicylicum gemacht. Dieses versagt aber in seiner Wirkung vollständig. Erst ein neuer Versuch mit Diuretin regt die Nierensecretion an; es steigt die tägliche Harnmenge anfangs langsam, dann schnell zu einer bedeutenden Höhe, die inzwischen wieder sehr stark gewordenen Oedeme, sowie der

Ascites verschwinden vollständig, das subjective Befinden wird sehr gehoben. Um zu constatiren, welcher Einfluss dem im Diuretin enthaltenen Natron salicylicum (2,5 auf 5,0 Diuretin) zukommt, wird letzteres in dieser Dosis pro die gegeben. Es zeigt sich, dass dasselbe so gut wie keinen Einfluss auf Diurese, subjectives Befinden und Puls hat. Ein erneuter Versuch mit Digitalis in Pulverform hat ebenfalls kein günstiges Resultat zur Folge. Zwar sinkt das specifische Gewicht, doch wird die Harnmenge nicht erheblich vermehrt. Erst erneute Gaben von Diuretin steigern die Diurese und zwar ganz enorm. Es zeigt dieser Fall zugleich, dass wohl so leicht keine Gewöhnung eintritt, indem immer neue therapeutische Versuche von stets günstigem Erfolg begleitet sind, denn auch nach abermaligem Aussetzen stellt sich bei erneuter Verordnung nochmals die günstige Wirkung ein.

3. Josef Zoller, 38 Jahre alt, Schneider. Diagnose: Insuff. aortae, Insuff. secund. valv. tricuspidalis. Der Patient ist hereditär weder tuberculös noch sonst belastet. Er litt vor 15 Jahren an acutem, vor 11 Jahren an chronischem Gelenkrheumatismus, dessen Folgen — verkrümmte Stellung der Finger — sich nicht wieder verloren. Es bestanden keine Symptome eines Herzleidens bis zum Februar 1890. In diesem Monat trat ziemlich plötzlich Schwellung der Füsse ein, die durch Scyllaextracte so weit hintangehalten wurde, dass Patient bis etwa Mitte Mai 1890 arbeitsfähig war. Dann aber trat stärkeres Herzklopfen, sowie Schwellung der Füsse und des Leibes auf. Am 28. Mai kam er in die Klinik.

Bei seiner Aufnahme war auf den emphysematösen Lungen diffuser Katarrh. Herzdämpfung nach rechts und links verbreitert. An der Aorta diastolische Geräusche; an der Tricuspidalis systolisches Blasen. An den Halsvenen systolischer Puls. Die vergrösserte Leber zeigt deutlichen Venenpuls. Dabei Oedeme der unteren Extremitäten, sowie Ascites. Umfang des Abdomen 92 cm. Puls irregulär. Die folgende Tabelle zeigt den Krankheitsverlauf.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
29./5.	36,8 36,9	70 72	? 1020	6	Tinct. Stroph. 3mal täglich 7 Tropfen. Puls irregulär (Bigeminie. Urin eiweissfrei).
30./5.	36,7 37,1	64 60	1300 1018	5	Puls kräftiger, aber irregulär.
31./5.	36,0 37,0	66 58	3200 1012	5	
1./6.	36,6 36,7	60 62	3000 1015	3	Oedeme geringer.
2./6.	36,9 36,5	70 72	2900 1012	2	Umfang des Leibes hat 4 cm abgenommen.
3./6.	36,3 —	70 —	1500 1017	—	Pat. tritt aus. Am 7. Juni wieder ein. Objectiver Befund unverändert.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
8./6.	36,1 36,2	74 76	900 1019	—	Ord.: Diuretin 5:200 2stündlich 1 Esslöl
9./6.	36,2 36,7	78 78	1400 1022	1	
10./6.	36,5 36,8	76 74	2200 1020	3	Subjectives Befinden besser.
11./6.	36,4 36,6	76 78	2300 1014	3	
12./6.	36,1 36,6	76 78	2500 1016	3	Befinden gut. Puls wenig irregulär. Die Z chen der Tricuspidalinsufficienz bestehen fort.
13./6.	36,1 36,8	80 78	2500 1015	1	Pat. steht auf. Ascites geringer, aber n nachweisbar. Diuretin ausgesetzt.
14./6.	36,1 36,4	76 74	1800 1017	3	
15./6.	36,6 36,2	76 74	1300 1019	1	
16./6.	36,1 36,7	76 72	1300 1019	2	Ord.: Infus. Digitalis 1:150 2stündl. 1 E löffel. Allgemeinbefinden schlechter.
17./6.	36,4 37,4	74 76	1200 1022	1	
18./6.	36,5 36,6	74 76	1600 1021	2	Ord.: Digitalisinfus 3stündlich. Allgeme befinden besser.
19./6.	36,2 36,5	74 76	1600 1020	1	Digitalis ausgesetzt.
20./6.	36,2 37,2	78 76	1900 1020	2	Digitalisinfus 1:150 3stündl. 1 Esslöffel.
21./6.	36,8 36,5	74 76	2100 1020	2	
22./6.	36,2 36,6	72 74	2200 1020	1	
23./6.	36,1 36,9	70 74	1900 1020	1	Linker Fuss ödematös. Digitalis wird für 1 T ausgesetzt. Irregularität des Pulses besteht fo
24./6.	36,2 36,8	76 78	1400 1020	2	Ord.: Digitalisinfus 4stündl. 1 Esslöffel. D retin 5,0 pro die.
25./6.	36,5 36,5	76 78	2000 1021	1	
26./6.	36,4 37,1	64 68	2700 1015	1	Herzaction langsam, regelmässig.
27./6.	36,5 36,6	70 56	3200 1012	1	
28./6.	36,3 36,6	64 66	2000 1018	2	Digitalis ausgesetzt. Diuretin 5,0 weiter.
29./6.	36,0 36,0	— 58	2300 1018	1	

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
30./6.	36,5 36,7	62 64	2100 1018	2	
1./7.	36,2 36,7	64 66	3300 1015	1	Es besteht noch geringer Ascites. Das Oedem des linken Fusses ist wieder zurückgegangen. Puls noch etwas irregulär. Die Zeichen der Tricuspidalinsuff. haben sich nicht verloren. Auf seinen Wunsch wird der Patient entlassen. Graphische Darstellung s. Taf. I.

Es lässt sich aus dem Mitgetheilten erkennen, dass der Patient auf Diuretin hin ebenfalls eine Zunahme der Harnausscheidung erfuhr.

Zwar hatte schon Strophanthus sogleich eine günstige Wirkung auf die Diurese gezeigt, aber das Diuretin bewährte sich ebenso. Nach Aussetzen derselben sinkt die tägliche Harnmenge und das specifische Gewicht wird höher. Digitalis vermag auch hier nicht die hochgradigen Kreislaufsstörungen, insbesondere die relative Tricuspidalisinsufficienz zu heben, was auch dem Diuretin nicht gelang. Auf beide Mittel hin wurde der Puls kräftiger und regelmässiger, doch mehr auf das letztere. Die combinirten Gaben von Digitalis und Strophanthus lassen die Diurese wieder höher ansteigen, der Puls wird langsamer, regelmässig und kräftiger.

4. Heinrich Rinsche, 50 Jahre alt, Kupferschmied. Diagnose: Nephritis interst. chronica, Hypertr. et Dilat. cordis. Der Pat. stammt aus gesunder Familie und war, abgesehen von einer in früher Kindheit durchgemachten Gehirnkrankheit, von der als Residuen motorische Schwäche in dem linken Arm und in der linken Gesichtshälfte zurückgeblieben sind, stets gesund. Am 29. Mai 1890 schwollen, nachdem bereits einige Zeit vorher manchmal Abends die Füsse etwas angelaufen gewesen waren, die Knöchel und in den folgenden Tagen auch die Beine schmerzlos an. Die Schwellung dehnte sich auch auf Scrotum und Penis, sowie auf den Leib aus, der täglich dicker wurde. Zugleich trat Herzklopfen und Athemnoth bei der Arbeit ein, sowie auch namentlich Nachts, wenn der Kopf zu niedrig lag. Die Urinmenge soll in letzter Zeit geringer geworden sein.

Bei der Aufnahme zeigte der ziemlich gut genährte Patient hochgradiges Oedem der unteren Extremitäten, des Scrotum und Penis.

Am Hals präsystolischer Venenpuls. Die vergrösserten Lungen sind von leichter Bronchitis befallen. Es besteht mässige Dyspnoe.

Relative Herzdämpfung nach rechts und links verbreitert; Herztöne rein. Leber und Milz, soweit festzustellen, nicht vergrössert. Hochgradiger Ascites.

Urin enthält bei einem specifischen Gewicht von 1014 viel Albumen.

Mikroskopische Untersuchung: Hyaline Cylinder und verfettete zellige Elemente. Puls öfters irregulär (Bigeminie).

Es wurde in diesem Falle gleich von Anfang an Diuretin 5 : 200 in 24 Stunden zu nehmen gegeben. Den Verlauf zeigt die folgende Tabelle.

Datum	Temp.	Puls	Urinmenge / Spec. Gew.	Zahl der Stühle	Bemerkungen
6./6.	36,4 36,6	92 92 irreg.	1900 1014	2	Ord.: Diuretin 5,0 pro die. Am Abend Puls öfter aussehend.
7./6.	37,0 37,1	98 100	3600 1012	1	Subjectives Befinden besser. Oedeme der Füsse etwas zurückgegangen. Urin enthält wenig Eiweiss.
8./6.	36,8 36,9	98 88	3900 1011	1	Appetit gut. Wenig Eiweiss im Urin.
9./6.	36,6 36,7	100 80	6000 1010	2	Leichte Trübung des Urins; noch öfter leichte Arhythmie des Pulses, subjectives Befinden viel gebessert.
10./6.	36,8 36,9	100 98	5400 1010	—	Spur Eiweiss im Urin. Puls regelmässig.
11./6.	36,5 36,8	96 92	4800 1010	2	Pat. hat 8,8 kg an Gewicht abgenommen seit dem Eintritt.
12./6.	36,3 36,7	88 86	3800 1010	1	Oedeme und Ascites gänzlich geschwunden. Puls andauernd regelmässig.
13./6.	36,3 37,0	82 92	3500 1012	—	Diuretin 12 Uhr Mittags ausgesetzt.
14./6.	36,9 36,5	88 80	2000 1015	4	Subjectives Befinden andauernd gut. Puls regelmässig.
15./6.	36,5 36,7	86 80	2300 1014	1	
16./6.	36,4 36,9	84 96	2400 1014	2	Befinden unverändert. Ord.: Natr. salicyl. 2,5 : 200 2stündl. 1 Esslöffel.
17./6.	36,8 37,0	94 92	2500 1014	7	
18./6.	36,6 36,8	96 96	2000 1015	3	
19./6.	36,2 36,9	96 88	2000 1015	2	Natr. salicyl. aussetzen. Spur Ascites wieder nachweisbar. Ord.: Diuretin 5,0 pro die.
20./6.	36,3 37,1	88 88	2000 1015	2	
21./6.	36,4 36,8	84 84	2400 1013	3	
22./6.	36,5 36,7	86 86	2300 1014	2	Ascites nicht mehr nachzuweisen; Subjectives Befinden sehr gut.
23./6.	36,4 37,0	88 84	2400 1012	3	Wenig Albumen.
24./6.	36,6	86	2700 1011	1	Pat. wird bei gutem Befinden frei von jeglichem Hydrops entlassen. Graphische Darstellung s. Taf. I.

Bei diesem Patienten wurde gleich bei seinem Eintritt versucht, durch Diuretin die Herzschwäche und ihre Folgen zu beseitigen. Der Erfolg war ein vorzüglicher, denn die ohne Beihülfe jedes weiteren Mittels eintretende enorme Diurese befreite den Kranken in wenigen Tagen von seinen Beschwerden. Die hochgradigen Oedeme verschwanden vollständig, der Puls wurde regelmässig und entschieden kräftiger. Aber auch hier waren bereits nach kurzer Zeit wieder leichte Stauungssymptome — eine geringe Flüssigkeitsansammlung in der Peritonealhöhle — nachweisbar, welche durch erneute Gaben von Diuretin rasch gehoben wurden.

Ueberblicken wir die Resultate, welche mit der therapeutischen Anwendung des Diuretin in unseren Fällen erzielt sind, so ergiebt sich, dass demselben eine unzweifelhafte harntreibende Wirkung zukommt, die sich ganz besonders bei Krankheiten des Herzens und der Nieren bethätigt.

Die graphischen Darstellungen der Harnmengenwerthe lassen deutlich erkennen, wie auf die Einnahme des Mittels hin prompt eine Steigerung der Diurese eintritt, um nach Aussetzen des Medicaments bald zu verschwinden. Der Zeitpunkt, in welchem die Wirkung erkennbar wird, ist in den verschiedenen Fällen und öfters bei demselben Kranken in den einzelnen Versuchen nicht ganz gleich. Fast immer lässt sich schon in den ersten 24 Stunden eine leichte Vermehrung der Harnmenge beobachten, die allmählich ansteigend am 2. bis 6. Tage ihr Maximum erreicht und nach Verschwinden des Hydrops oder nach Aussetzen des Mittels ziemlich rasch abfällt. Besonders gut sind diese Erscheinungen im Fall 2 zu erkennen, wo nach jeder der zahlreichen erneuten Verabreichungen von Diuretin die Curve sich hebt und nach dem Aussetzen sofort sinkt. Dass in manchen Fällen mehrere Tage vergehen, ehe die Wirkung evident wird, liegt vielleicht an langsamerer Resorption des Mittels. Cumulative Wirkung scheint das Diuretin nach unseren Beobachtungen nicht zu besitzen. Ebensowenig vermag es lang andauernde Wirkung auszuüben. Nach 1 bis 2 Tagen ist die tägliche Harnmenge schon zu dem vor der Verabreichung vorhandenen Quantum zurückgegangen. In diesem Punkte decken sich unsere Beobachtungen nicht mit denen von Gram, welcher mehrfach (Fall 3 und 7) ein Bestehenbleiben der ausreichenden Diurese nach Aussetzen des Mittels sah. Selbst im Fall 4, wo nachher noch eine tägliche Harnmenge von 2000 ccm und darüber ausgeschieden wurde, sammelte sich doch der Ascites wieder an, so dass diese Harnabscheidung eine ausreichende nicht genannt werden konnte.

Die ausgeschiedene Menge des Harn, resp. die während der Diuretincur beobachtete maximale Menge richtete sich im Allgemeinen nach der Grösse des vorhandenen Hydrops. War nur wenig Flüssigkeit im Unterhautzellgewebe und in den serösen Höhlen angesammelt, so konnte das Plus der Ausscheidung nicht allzu gross sein; doch sahen wir bei stärkerem Hydrops Tagesmengen von 5—6 Litern und darüber. Hier kann ich gleich einfügen, dass versuchsweise bei gesunden, nicht hydropischen Menschen angewandtes Diuretin auf die täglich ausgeschiedene Menge keinen sehr wesentlichen Einfluss — eine leichte Steigerung der Harnmenge war zu beobachten — zeigte. Abgesehen davon, dass die gesunden Organe gewiss anders auf Arzneimittel reagiren, wie erkrankte, war schon von vornherein bei Fehlen jeder Flüssigkeitsansammlung im Körper bei gleichbleibender Flüssigkeitszufuhr eine beträchtliche Vermehrung der Harmenge nicht zu erwarten. Die gewöhnlich eintretenden Diarrhöen lassen auch keine erhöhte Flüssigkeitsresorption im Darm zu.

Was nun die Ausscheidung der festen Harnbestandtheile anbetrifft, so giebt im Grossen und Ganzen das specifische Gewicht des Urins darüber Aufschluss. Dasselbe verminderte sich regelmässig entsprechend der vermehrten Harnmenge, doch sank es selten unter 1010. Harnstoffbestimmungen wurden in 2 Fällen während und ausserhalb der Zeit, wo Diuretin genommen wurde, eine Zeit lang täglich gemacht.

Im ersten der beiden Fälle (Fall 2) wurden constant sehr niedrige Harnstoffmengen ausgeschieden. Während der Digitaliswirkung, wo das specifische Gewicht sank, ohne dass eine besondere Vermehrung der Quantität des Urins eingetreten wäre, verminderte sich die täglich ausgeschiedene Harnstoffmenge noch mehr. Unter der Diuretinwirkung wurde bald die Norm erreicht.

Die folgende Tabelle giebt die betreffenden Zahlen wieder.

Datum	Urinmenge / Spec. Gew.	Harnstoff pro die	Ordination
18./6.	1000 / 1020	23,0	Tinct. Strophanth. 2 mal 15 Tropfen.
19./6.	900 / 1020	19,3	= = = = =
20./6.	800 / 1020	16,8	= = = = =
21./6.	1200 / 1014	26,4	Strophanth. weiter. Digitalis in Pulver 0,5 pro die.

Datum	Urinmenge / Spec. Spec.	Harnstoff pro die	Ordination
22./6.	900 / 1014	16,8	Digitalis 0,3.
23./6.	800(?) / 1012	15,2 (?)	Digitalis 0,3.
24./6.	1000 / 1012	14,3 (?)	Digitalis 0,3. Diuretin 5,0.
25./6.	1600 / 1011	19,2	Digitalis ausgesetzt. Diuretin 5,0.
26./6.	4600 / 1010	26,0	Diuretin 5,0.
27./6.	6700 / 1008	33,0	= =
28./6.	6200 / 1010	26,0	= =
29./6.	4600 / 1010	26,0	= =
30./6.	2400 / 1010	36,0	= =
1./7.	2500 / 1010	35,0	Diuretin ausgesetzt. In den folgenden Tagen betrugen die täglich ausgeschiedenen Mengen: 31,3; 34,8; 25,5; 26,0.

Die unter Diuretinwirkung ausgeschiedene Harnstoffmenge überschreitet also die Norm (30,0—40,0 pro die) nicht. Erwähnt muss werden, dass die Nahrungsaufnahme während der Zeit, wo kein Diuretin genommen wurde, wegen des mangelnden Appetits geringer war.

Bei dem Kranken Nr. 4 zeigten die vor und während der letzten Diuretinwirkung vom 18. bis 24. Juni bestimmten Harnstoffmengen keine erheblichen Differenzen. Die Harnstoffmenge stieg auf 38 bis 39 g im Tag, doch war sie auch vorher nicht sehr viel geringer (30—33).

Gram beobachtete öfter (l. c. Fall 3 und 6) eine bedeutende Abnahme der täglich ausgeschiedenen Harnstoffmenge unter Diuretingebrauch, mitunter aber auch eine leichte Steigerung derselben.

Wir glauben annehmen zu dürfen, dass das Verhalten der festen Harnbestandtheile, insbesondere des Harnstoffs, entsprechend der vermehrten Diurese steigt und dieselbe nicht nur als Ausdruck einer vermehrten Wasserausscheidung aufzufassen ist.

Die Fälle 2 und 3 gaben Gelegenheit, das Verhalten der ausgeschiedenen Albuminmenge zu beobachten.

Im Fall 2 sahen wir anfangs unter Digitaliswirkung, sowie später

auch unter Diuretinwirkung das Albumen für einige Tage fast vollständig aus dem Harn verschwinden. Weiterhin, sowie auch im Fall 2 wurde unter Diuretinwirkung die procentualische Menge des ausgeschiedenen Albumen entsprechend der vermehrten Harnmenge geringer.

Eine Verschlimmerung der bestehenden Albuminurie war jedenfalls in diesem Falle wie auch in Fall 4 nicht zu bemerken, das Sediment wurde entschieden spärlicher. In Fällen, wo während der Stauung keine oder nur geringe Albuminurie bestand, trat dieselbe auch während des Diuretingebrauchs nicht ein, resp. wurde gehoben.

Nächst dem Verhalten des Harns musste uns vor Allem die genaue Beobachtung des Herzens und Gefässsystems während der Theobromindiurese interessiren. War doch zu erhoffen, dass dadurch ein gewisser Einblick in die Art und Weise der Wirkung des Mittels, namentlich den Angriffspunkt desselben im Organismus betreffend, gewonnen werden könnte.

Wir unterscheiden ja die Diuretica je nach dem Angriffspunkt derselben in verschiedene Gruppen, und für die therapeutische Anwendung wäre es behufs genauerer Indicationsstellung von grösstem Vortheil, wenn genaue Beobachtungen uns volles Licht über die Wirkung derselben brächten.

Wenn wir der Bowman-Heidenhain'schen[1]) Theorie über die Harnabscheidung folgen, so ist die letztere abhängig zunächst von einer absondernden Thätigkeit der Nierenepithelien, dann aber auch von der Geschwindigkeit des Blutstroms, die ihrerseits wieder in einer gewissen Abhängigkeit zum Blutdruck steht. Es kann also ein Diureticum durch Beeinflussung der Nierenepithelien oder durch eine die Blutstromgeschwindigkeit in den Nierengefässen steigernde Wirkung die Vermehrung der Harnausscheidung hervorbringen.

Nicht immer ist eine Blutdrucksteigerung dem Eintritt der Diurese günstig, denn, wenn dieselbe durch einen erhöhten Contractionszustand der Nierengefässe zu Stande kommt, so wird die Menge des Blutes, welche in der Zeiteinheit den Querschnitt des Nierengefässes durchströmt, geringer sein und damit die Harnabscheidung zurückgehen müssen.

Wir sehen dies eintreten im ersten Stadium der Digitaliswirkung (Heidenhain), wo die gefässverengende Wirkung dieses Mittels noch vorherrscht; erst wenn diese nachlässt, im zweiten Stadium, kommt die Polyurie zur Erscheinung. Ferner ist beim Coffeïn nach den Ver-

1) Hermann's Handbuch der Physiologie. II. Bd. 1880.

suchen v. Schröder's die Steigerung des Blutdrucks, wenigstens beim Kaninchen, von einer vasomotorischen Reizung abhängig. Sobald dieselbe ausgeschaltet wurde, sei es durch Einverleibung von Mitteln, welche die centrale Erregung herabsetzen, sei es durch Zerreissung der zur Niere tretenden Nerven, trat die Polyurie ein.

Wird aber die Blutdrucksteigerung nur durch eine Besserung der Herzkraft hervorgebracht, so muss bei gleichbleibendem Volumen der Gefässe der Niere eine grössere Flüssigkeitsmenge in der Zeiteinheit den Querschnitt passiren, und damit wird also die Blutstromgeschwindigkeit erhöht und somit eine günstige Vorbedingung für eine Steigerung der Diurese geschafft. Dies ist beim Strophanthus, bei der Digitalis im zweiten, besten Stadium der Wirkung der Fall.

So musste sich vor Allem die Frage aufdrängen, ob das Theobromin vielleicht einen solchen Einfluss auf den Circulationsapparat ausübt. v. Schröder zog aus dem Umstand, dass das Theobromin beim Kaninchen sowohl mit einem Narcoticum, welches die centrale Erregung verhinderte — er verwandte Chloral, welches aber auch die Herzthätigkeit beeinträchtigt —, als auch ohne dasselbe eine bedeutende diuretische Wirkung bei seinen Versuchsthieren zeigte, den Schluss, dass demselben nur eine Wirkung auf die secernirenden Elemente der Niere zukomme. Auch Gram hatte bei seinen Fällen keine Aenderung im Circulationsapparat beobachtet, weshalb auch er in dem Theobromin ein reines Nierenmittel sah.

Bei unseren Beobachtungen jedoch liess sich erkennen, dass das Theobromin im Circulationsapparat gewisse Aenderungen setzt. Dieselben waren natürlich nur nachzuweisen durch eine möglichst genaue Beobachtung des Pulses, der neben der Zählung und Untersuchung durch Palpation noch mit dem Sphygmographen — in einigen Fällen täglich, in anderen möglichst oft — gezeichnet wurde.

Was zunächst die Frequenz des Pulses anbetrifft, so zeigte sich häufig eine, wenn auch nur geringe Verlangsamung. Manchmal blieb aber die Pulszahl auch unverändert. Da die Differenzen nur wenige Schläge — höchstens 10 bis 12 — betrugen, so liess sich aus der Vergleichung der Pulszahlen allein kein Schluss auf eine besondere Herzwirkung ziehen.

Es war aber bei der Palpation des Pulses auffallend, dass der Puls in der Mehrzahl der Fälle während des Diuretingebrauches kräftiger wurde, und die vorher bestandene Irregularität verschwand, resp. geringer wurde. Diese schon dem Gefühl erkennbaren Veränderungen wurden besonders deutlich durch die sphygmographischen Aufnahmen.

Die Sphygmogramme wurden durchweg Abends zwischen 5 und 6 Uhr, nachdem die Patienten eine Zeit lang ruhig gelegen hatten, stets bei derselben Körperstellung und Armhaltung gezeichnet. Bei allen Patienten wurde derselbe Marey'sche Apparat (mit den Modificationen von Mach und Béhier) angewandt. Die Federspannung war bei demselben Patienten jedesmal gleich. Auch wurden bei jeder Aufnahme mehrere Sphygmogramme angefertigt — welche alle dieselben Curven ergaben —, so dass bei dieser Untersuchungsmethode mit möglichster Sorgfalt vorgegangen wurde.

Es zeigte sich nun, dass die Pulswelle bei Anwendung des Diuretin constant gewisse Veränderungen zeigte, entsprechend den durch die Palpation schon beobachteten.

Besonders in Fall 2, der lange Zeit hindurch so beobachtet wurde, zeigten die täglich aufgenommenen Pulsbilder regelmässig nach Diuretin ein besonderes Verhalten, aber auch in den anderen Fällen war dasselbe nicht zu verkennen. Ich muss mir versagen, alle im Laufe monatelanger Beobachtung gewonnenen Pulscurven hier mitzutheilen, eine kleine Zahl genügt, diese Veränderung erkennen zu lassen (siehe Taf. I).

Wir sehen, wie die einzelne Curve an Höhe zunimmt, die Ascensionslinie wird länger und steiler. Diese Umstände sprechen (Marey[1]), Landois[2])) bei gleichbleibender Spannung der Gefässe für eine ausgiebigere und energischere Ventrikelcontraction. Der Gipfel wird entweder nur wenig verändert (Fall 3) oder etwas spitzer. In dem absteigenden Ast der Curve fällt vor Allem das Deutlicherwerden der Rückstosselevation auf, während die Elasticitätsschwingungen an Zahl und Deutlichkeit abnehmen. Die ganze Descensionslinie fällt — in ihrem ersten Theile namentlich — steiler ab als bei den Curven, die zu einer Zeit, wo kein Diuretin gegeben war, aufgenommen sind. Es spricht dies eher für eine Erschlaffung der Gefässe, als für eine Zunahme ihres Contractionszustandes. Da unter gleichbleibender Herzkraft dies ein Sinken des Blutdrucks im arteriellen System zur Folge haben würde, was doch bei Herzkranken nur üble Folgen haben könnte, so müssen wir bei dem gehobenen subjectiven Befinden schon deshalb annehmen, dass die Herzkraft gesteigert ist. Anders können wir die Aenderung des Pulsbildes unter den gegebenen Verhältnissen kaum auffassen. Das Weitbleiben oder Erweitertwerden der kleinen Gefässe gestattet den schnellen Abfluss des Blutes nach den Venen, wo durch die vermehrte Energie der Herzcontractionen der Blutdruck

1) Circulation du sang. Paris 1882.

2) Die Lehre von Arterienpuls. 1872.

entsprechend gesunken ist. So wird die Blutstromgeschwindigkeit erheblich erhöht, was den Eintritt der reichlichen Diurese befördert.

Für die Besserung der Herzkraft spricht weiterhin das Verschwinden, resp. Geringerwerden der vorher bestandenen Irregularität des Pulses unter Theobrominwirkung, namentlich wurde die Intensität der einzelnen Pulswellen gleich. Fall 3 zeigt dies am deutlichsten, aber auch bei Fall 2 sehen wir in der Zeit, wo kein Diuretin gereicht war, eine Bigeminie des Pulses — auf einen grösseren Puls folgt jedesmal ein kleinerer; während des Diuretingebrauches verschwindet diese Anomalie gänzlich. Die Pulse sind ganz gleich geworden.

Es muss sich die Frage erheben, ob wir diese Besserung der Herzkraft einer directen Einwirkung des Theobromin auf das Herz zuschreiben müssen, oder ob dieselbe nur secundärer Natur ist, etwa dadurch hervorgerufen, dass bei dem Fortfall der Oedeme auch manche Hindernisse für die Circulation fortfallen und somit das Herz sich erholen kann. Um diese Frage endgültig zu entscheiden, ist die Zahl unserer Beobachtungen noch zu gering, doch scheinen manche Umstände mehr für die erstere Annahme zu sprechen.

Die Besserung des Pulses trifft durchweg schon in eine Zeit, wo Ascites und Oedeme noch fortbestehen; wenn sie auch erst mit dem Eintritt der besseren Diurese erkennbar wird, so sind doch zu der Zeit die Hindernisse für die Circulation noch nicht entfernt. Sie bleibt nach Fortfall der Oedeme nur so lange bestehen, als Diuretin weiter gegeben wird. 2 Tage nach Aussetzen desselben ist auch der kleine, vorher bestandene Puls wieder da, ohne dass die Oedeme wieder eingetreten wären. Kurz, die Aenderung des Pulses stellt sich stets so genau zeitlich abhängig von der Einnahme des Diuretin und nicht vom Verschwinden und Wiederanwachsen der Oedeme dar, dass es schwer ist, hier nicht von einem post hoc auf ein propter hoc zu schliessen.

Physiologische Experimente, welche den Einfluss des Theobromins auf das Herz gänzlich klarstellen, liegen noch nicht vor. Es ist aber keine Frage, dass das Theobromin ein Muskelgift ist, welches, wie Filehne (l. c.) zeigte, seine Wirkung auch auf das Herz ausdehnt. Seine in maximalen Dosen eintretende herzlähmende Wirkung kommt früher zu Stande, wie die des Coffeïns. Filehne hat über eine der Lähmung vielleicht vorausgehende Erregung nichts mitgetheilt, nur hebt er hervor, dass bei schon eintretender Starre der Körpermusculatur das Herz noch prompt und ausgiebig schlägt. Weitere Untersuchungen werden über eine Herzwirkung des Theobromins ein endgültiges Urtheil ermöglichen.

Diese Beobachtungen stehen in einem allerdings nur scheinbaren Widerspruch mit den Angaben v. Schröder's.

Die Annahme desselben, dass das Theobromin keine vasomotorisch erregende Wirkung hat, können wir nach unseren Versuchen bestätigen. Ueber eine Beeinflussung des Herzens hat er keine Versuche angestellt, denn in den beiden mitgetheilten Versuchen, wo er den Blutdruck gemessen hat, war durch die Anwendung des Chlorals eine Wirkung auf das Herz paralysirt. Wenn nun in diesen Fällen trotzdem eine reichliche Diurese eintrat bei Sinken des Blutdrucks, so beweist das, dass dem Theobromin wie dem Coffeïn auch eine Wirkung auf die Nierenepithelien zukommt. Wir müssen demnach die bei den weiteren Versuchen, sowie bei unseren Patienten eingetretene Diurese als einen Effect einer combinirten Herz- und Nierenwirkung auffassen, wenn nicht weitere Versuche uns eines Besseren belehren. Nur so lassen sich alle beobachteten Erscheinungen zwanglos erklären.

Dass die beobachteten Veränderungen im Zustand des Kranken wirklich mit der Resorption des Theobromin einsetzen und nach Ausscheidung desselben aufhören, darüber haben vorgenommene regelmässige Untersuchungen des Harns auf Theobromin uns überzeugt, worüber an anderer Stelle berichtet werden soll. —

Was nun den Zustand der anderen Organe des Körpers unter Diuretingebrauch anbetrifft, wobei vor Allem etwaige schädliche Wirkungen zu erwähnen wären, so wurde die bestehende Dyspnoe schon vor dem Schwinden der Oedeme gebessert.

Anfälle von Athemnoth blieben aus, der Katarrh auf den Lungen nahm ab. Auch diese Umstände würden für eine directe Beeinflussung des Herzens sprechen. Der Appetit wurde durchgehends gebessert; Kranke, die tagelang kaum etwas geniessen konnten, nahmen unter dem Gebrauch von Diuretin ihre regelmässigen Mahlzeiten mit bestem Appetit ein. Nur einige Male trat zu Anfang Erbrechen auf, welches aber gewöhnlich bald verschwand. Leichte, nicht schmerzhafte Durchfälle kamen öfters vor; dieselben, die ja an und für sich bei hydropischen Kranken nicht ungünstig sind, verloren sich meist von selbst wieder beim Fortgebrauch des Mittels.

Das Allgemeinbefinden wurde nicht nachtheilig beeinflusst, im Gegentheil rasch gebessert. Namentlich trat auch bei solchen Kranken, bei denen vorher durch die hochgradigen Beschwerden fast vollständige Schlaflosigkeit bestanden hatte, ohne weitere Mittel ruhiger Schlaf ein, wieder eine Bestätigung des Riegel'schen[1]) Wortes, dass

1) Coffeïn bei Herzkrankheiten. Verh. des III. Congr. f. innere. Medic. 1884.

für solche Kranke das Mittel, welches die Herzkraft hebt, das beste Schlafmittel ist. Aufregungszustände, die beim Coffeïn öfters beobachtet werden, sind nie eingetreten. Fiebernde Pleuritiker zeigten bei Dosen von 8,0 pro die keine Störung des Allgemeinbefindens. Befragt, wie sie sich fühlten, gaben sie oft die Antwort: „Es ist mir leichter."

Die Beobachtungen an unseren Patienten gaben uns reichlich Gelegenheit, Vergleiche anzustellen, wie die Wirkung des Theobromins sich zu der anderer Diuretica verhält.

Was vor Allem Digitalis anbetrifft, so zeigen Fall 1 und 2, dass selbst, wo Digitalis versagte, durch Diuretin noch reichliche Harnabscheidung und grosse Erleichterung für die Patienten zu erzielen war. Diese Besserung liess sich noch monatelang durch immer erneute Diuretincuren erhalten. Die Patienten, welche trotz der Digitalis hydropisch und hülflos im Bett lagen, konnten aufstehen, Spaziergänge unternehmen und fühlten sich in jeder Beziehung wohler wie seit Langem. Cumulirende Wirkung besitzt das Theobromin im Gegensatze zur Digitalis nicht, auch blieb die Wirkung nicht nach Aussetzen des Medicamentes bestehen. Einen Ersatz für Digitalis bildet das Mittel aber nicht. Mit Digitalis zusammen gegeben, wirkt es, wie Fall 1, 2 und 3 zeigen, ebenso günstig wie allein. Vielleicht dürfte in Zukunft Diuretin, mit Digitalis zusammen gegeben, auch in weniger verzweifelten Fällen, dadurch dass die Diurese rascher und ausgiebiger angeregt wird, günstig wirken [1]), wie ja schon Brakenridge [2]) das Coffeïn als complementär wirkendes Mittel zur Digitalis empfahl, da er schon diesem Mittel eine directe Nierenwirkung zuschrieb.

Das Coffeïn wird in seiner Wirkung, wie Fall 1 und 2 zeigen, von dem Theobrominnatrium-Natriumsalicylat in Schatten gestellt. Auf die Unterschiede in der Wirkung brauche ich nach oben Gesagtem nicht einzugehen. In Zukunft wird sich bei Herzkranken das Coffeïn durch Theobromin ersetzen lassen.

Strophanthus hatte im Fall 1 die Wirkung versagt. Im Fall 2, wo es längere Zeit allein und mit Diuretin zusammen gegeben wurde, zeigte sich die Wirkung des letzteren evident, während Strophanthus allein nicht im Stande war, die Diurese zu unterhalten. Im Fall 3 wirkte Strophanthus ebenso gut wie Diuretin. Jedenfalls zeigt sich aus den Versuchen, dass Theobromin noch da wirksam ist, wo Strophanthus versagt.

1) Diese Combination wurde inzwischen öfter mit sehr gutem Erfolg angewandt.

2) Edinbourgh. med. Journ. 1881.

Im Fall 2 sehen wir auch, dass Campher selbst mit Strophanthus zusammen die Diurese nicht unterhält; wir müssen die Steigerung derselben unbedingt dem Diuretin zuschreiben.

Calomel haben wir bisher bei keinem unserer Fälle angewandt, so dass über die Wirkung dieses Mittels im Vergleiche zu der des Theobromin keine Erfahrungen gemacht wurden. Doch hat Gram auch da noch Wirkung vom Theobromin gesehen, wo die Calomelcur mit negativem Erfolge ausgeführt war. Da dem Calomel nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Jendrassik [1]), Stintzing [2]) und Anderen keine Wirkung auf das Herz zukommt, so dürfte, da letztere dem Diuretin doch nicht ganz abzugehen scheint, dasselbe — zumal es fast ungiftig ist —, vor dem Calomel in seiner Anwendung den Vorzug verdienen.

Mit den übrigen Diureticis, vor Allem den Salzen, deren Wirkung doch theilweise recht hypothetisch ist, hatten wir wenig Gelegenheit, vergleichende therapeutische Versuche anzustellen. Bei dem Fall von Lebercirrhose, wo Diuretin versagte, war auch Kali aceticum ohne Wirkung. Bei einigen Patienten mit pleuritischem Exsudat waren beide Mittel in ihrer Wirkung fast gleich. Bei Herzkranken ist Kali aceticum nur bei Fall 2 angewandt. Es war ebenso wie Tinct. Scyllae von keiner nennenswerthen Wirkung begleitet.

Noch dürfte sich die Frage erheben, ob nicht gerade dem Natron salicylicum ein gewisser Einfluss bei der Wirkung zukommt, da doch das Diuretin fast gleiche Theile Theobromin und Natron salicylicum enthält. Abgesehen, dass bei der vielfältigen Anwendung des salicylsauren Natrons es gewiss nicht unbemerkt geblieben wäre, wenn dieses Mittel eine solche treffliche Wirkung hätte, konnten wir uns durch eigene Versuche davon überzeugen in Fall 2 und 4, dass dasselbe keinen nennenswerthen Einfluss auf Herz und Nieren zeigt. Die Harnmenge blieb reducirt, der Puls blieb klein während der 3 Tage, wo 2,5 Natron salicyl. gereicht wurden, dieselbe Menge, die in der Tagesdosis des Diuretin enthalten ist. Die beobachteten Wirkungen dürften gewiss nur dem im Präparat enthaltenen Theobromin zuzuschreiben sein, wie ja auch Gram schon nach der Verabreichung von reinem Theobromin gute Erfolge sah.

Da uns nun der Nachweis des Theobromins im Harn gelang, so ist es wohl nicht zweifelhaft, dass solches resorbirt wird und auch zur Ausscheidung kommt und somit die diuretische Wirkung allein durch Theobromin veranlasst wird.

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. XXXVIII. Bd. 1886.
2) Ebenda. XLIII. Bd. 1888.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Versuche kurz zusammen, so lassen sich folgende Sätze aufstellen.

Das Diuretin ist vermöge seines Theobromingehaltes ein Diureticum von vorzüglicher Wirkung und verdient in Fällen von allgemeinem Hydrops ausgedehnte Anwendung. Bei Flüssigkeitsansammlungen, durch Entzündung seröser Häute bedingt, ist es von geringer, bei Stauung im Pfortadersystem von keiner Wirkung gewesen.

Die diuretische Wirkung kommt durch eine Beeinflussung der Nierenepithelien zu Stande; dabei lässt sich aber ein gewisser, günstiger Einfluss auf den Circulationsapparat nicht verkennen.

Dies Mittel in der rechten Form angewandt und in der Dose von 5,0 pro die ist ohne störende Nebenwirkung. Das Allgemeinbefinden wird günstig beeinflusst.

Das Diuretin vermag auch da noch unter Umständen harntreibende Wirkung zu entfalten, wo andere Diuretica, wie Digitalis, Strophanthus, Coffeïn u. a. versagt haben. Es besitzt keine cumulative Wirkung und nach Aussetzen des Mittels hört die Wirkung bald auf. Gewöhnung an das Mittel und damit Abschwächung seiner Wirksamkeit tritt nicht leicht ein.

Das Diuretin lässt sich mit gutem Erfolg mit anderen Herztonicis zusammen geben.

Noch ein Umstand verdient Erwägung, das ist der etwas hohe Preis des Mittels, welcher gewiss oft der Grund der Nichtanwendung desselben wird. Abgesehen davon, dass bei erhöhter Nachfrage das jetzt wegen seiner geringen Verwendung in nur geringen Mengen fabricirte Theobromin und damit das Diuretin gewiss billiger würde, so ist doch der Umstand, dass das Diuretin auch in solchen Fällen, wo alle anderen Mittel versagten, noch günstig wirkte, die Kranken von ihrem Hydrops befreite, ihnen einen gewissen Lebensgenuss noch ermöglichte, für uns ein Grund, trotz des hohen Preises zu dem Mittel zu greifen.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber die Wirkungen des krystallisirten Podophyllotoxins.

Von

Dr. J. Neuberger.

Als wirksamer Bestandtheil ist aus dem käuflichen Podophyllin und der Stammdroge desselben, Rhizoma Podophylli peltati von V. Podwyssotzki das Podophyllotoxin isolirt worden.

Neuerdings ist es im Leipziger pharmakologischen Institute gelungen, diesen Körper in grösserer Menge chemisch rein und in gut krystallisirter Form darzustellen. Ueber die chemische Seite der Frage wird demnächst an anderer Stelle Bericht erstattet werden. Ich habe auf Anregung des Herrn Prof. Boehm mich mit der Untersuchung der Wirkungen dieses neuen Körpers beschäftigt.

Da die Wirkungsweise des Podophyllotoxins der Hauptsache nach schon durch die Untersuchungen Podwyssotzki's bekannt war, so handelte es sich darum, zu prüfen, ob die Wirkungen der krystallisirten Substanz quantitativ und qualitativ die gleichen sind wie die der amorphen. Ausserdem sollten die Untersuchungen auf mehrere Thierspecies ausgedehnt, der pathologisch-anatomische Befund der Vergiftung genauer festgestellt und endlich auch der nähere physiologische Hergang der Wirkung nach Möglichkeit erforscht werden.

Das Präparat, mit welchem ich meine Versuche ausführte, bestand aus schneeweissen, gut ausgebildeten prismatischen Krystallen, welche sich in Wasser sehr wenig lösen und in allen Lösungen einen höchst intensiv bitteren Geschmack besitzen. Zu Injectionen benutzte ich die Lösung in verdünntem Weingeist; bei der Application per os kamen in der Regel Pillen zur Verwendung.

1. Versuche an Fröschen. Es ist mir nicht gelungen, bei dieser Thierspecies durch Podophyllotoxin prägnante Vergiftungs-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. [illegible] S. [illegible]

ıcheinungen hervorzurufen. Einverleibung von 0,01 g in Pillenform r os blieb in mehreren Versuchen ohne jede Wirkung. Injection n 5 mg in verdünnt-weingeistiger Lösung in den Lymphsack führte der Regel nach 3—4 Tagen zum Tode der Thiere, wobei ich inssen die Betheiligung des Alkohols an der tödtlichen Wirkung nicht Abrede zu stellen vermag. Auf eine eigenartige Wirkung des ›dophyllotoxins deutete eine allgemeine Muskelsteifigkeit hin, die :h im Laufe mehrerer Stunden ausbildete, und sehr starke Auf›ibung des Abdomens. Nur in einem Falle konnten bei der Section ıdeutungen von Veränderungen in den Eingeweiden constatirt wern, wie sie bei Warmblütern vorkommen, nämlich starke Injection .d Röthung der Magen- und Darmucosa und pralle Füllung der ıllenblase.

Um die Nebenwirkung des Weingeistes zu eliminiren, habe ich mehreren Versuchen das Podophyllotoxin in einer Gummiemulsion in vertheilt in den Lymphsack gebracht. In dieser Applicationsrm blieben 5 mg wirkungslos; einmal auch 0,01 g und nur in einem nzigen Fall ging ein Frosch nach Injection von 0,01 g in Gummiaulsion nach 4 Tagen unter den oben beschriebenen Erscheinungen . Grunde.

2. Versuche an Kaninchen. Subcutane Injectionen von ›dophyllotoxinlösungen bringen auch in sehr grossen Dosen nieals Erscheinungen hervor, die als Resorptionswirkungen jenes :offes aufgefasst werden könnten. Wenn diese Thiere bei meinen ersuchen in der Regel doch der häufigeren Wiederholung der Ein›ritzungen erlagen, so zeigte die Leichenöffnung auf das Unzwei›utigste, dass lediglich die localen Wirkungen an den Injectionsellen die Todesursache abgaben. In den Eingeweiden solcher Thiere aren niemals die für das Podophyllotoxin charakteristischen Befunde ıchweisbar.

Auch die täglich wiederholte Einführung 0,01 g Podophyllotoxin ıthaltender Pillen per os ist häufig ohne jede Wirkung. Doch önnen bei diesem Einverleibungsverfahren sich die gastrointestialen Wirkungen mit tödtlichem Ausgange entwickeln, wie aus bei›lgendem Versuchsbeispiel ersichtlich.

Grosses Kaninchen von 2,02 Kilo Körpergewicht, erhält vom 7. bis 6. Februar täglich 1 Pille mit 0,01 g Podophyllotoxin. Vom 19. Februar is 1. März täglich 1, bisweilen auch 2 Pillen mit 0,02 g Podophyllo›xin. Bis dahin ist keine Veränderung an dem Thiere bemerklich. Am . März wieder 0,04 g in 2 Pillen. Am 3. März wurde das Thier todt orgefunden. Der Sectionsbefund im Darmkanal ist der charakteristische ʻgl. unten).

Die Unsicherheit der Wirkung des Podophyllotoxins bei Kaninchen nach innerlicher Darreichung dürfte wohl in der beständigen starken Füllung des Magens dieser Thiere, möglicherweise aber auch in Zersetzungen ihren Grund haben, welchen der Stoff innerhalb des Mageninhalts unterliegen kann.

3. Versuche an Katzen, Hunden, Tauben und Hühnern. Unstreitig am stärksten wirkt das krystallisirte Podophyllotoxin auf Katzen. Die kleinste letale Dose betrug in meinen Versuchen 0,001 g, welche Menge subcutan injicirt eine 3,2 Kilo schwere Katze nach 3 Tagen tödtete. Bei jüngeren Thieren scheint das Gift etwas weniger heftig zu wirken. 0,005 g bewirken mit aller Sicherheit und in kürzerer Zeit den Tod nach subcutaner Einspritzung, während infolge des bald eintretenden Erbrechens bei innerlicher Darreichung grösserer Gaben mit dem Leben überstanden werden.

Das Bild der Wirkung nach Einspritzung des Giftes unter die Haut ist genau das von Podwyssotzki beschriebene. Nach dem Zeitraume von 2—4 Stunden beginnt heftiges, häufig wiederholtes Erbrechen, anfänglich von Speiseresten, später von zähem, oft stark gallig gefärbtem Schleim. Blut habe ich im Erbrochenen niemals wahrgenommen, wohl aber bisweilen todte Eingeweidewürmer.

Nur selten stellen sich schon vor dem Erbrechen Darmentleerungen ein. In der Regel erfolgen diese erst einige Zeit später, sind anfänglich fäcal, später dünnflüssig-schleimig, gallig und oft mit Blut und todten Entozoën vermischt.

Speichelfluss pflegt bei subcutaner Vergiftung nicht einzutreten.

Bei der innerlichen Darreichung in Pillenform zeigt sich der Verlauf der Erscheinungen davon beeinflusst, ob das Podophyllotoxin in den leeren oder gefüllten Magen gelangt. Zunächst bedingt jede innigere Berührung des Giftes mit der Mundschleimhaut, z. B. infolge Zerbeissens der Pille, starken Speichelfluss. Bei vollem Magen tritt sodann in der Regel nach 1—2 Stunden Erbrechen und Durchfall ein, worauf sich das Thier in kurzer Zeit wieder vollständig wohl befindet. Im nüchternen Zustand einverleibte Dosen wirken viel nachhaltiger und führen schliesslich zum Tode, wenn auch zuweilen eine vorübergehende Erholungsperiode dazwischen fällt.

Gegen das Ende des Lebens werden die hinteren Extremitäten paretisch, die Thiere apathisch und das Thermometer zeigt einen bedeutenden Abfall der Körperwärme an.

Hunde, wenn auch schon durch Gaben von 0,006 g deutlich afficirt, pflegen doch je nach der Körpergrösse erst Giftmengen (subcutan) von 0,01—0,03 g zu erliegen, im Ganzen unter den gleichen Sym-

wie Katzen. Dem Tode können Zuckungen und Krämpfe
hen.

i Tauben und Hühnern wirkten 0,005—0,01 g unter die Haut
t innerhalb 24—48 Stunden tödtlich. Die Vergiftung verläuft
ter sehr häufigen, blutigen Durchfällen, in den letzten Stun-
: dem Tode treten paretische Erscheinungen hinzu, und das
erlischt gewöhnlich unter allgemeinen Krämpfen.

Der Leichenbefund der mit Podophyllotoxin ver-
en Thiere. Hier möchte ich zunächst auf die localen Wir-
zurückkommen, welche subcutane Podophyllotoxininjectionen
ninchen verursachen. Mit ziemlicher Regelmässigkeit findet
sen Thieren an den Injectionsstellen Abscessbildung statt. Die
n für Kaninchen charakteristischen käsigen Eiter gefüllten
e fanden sich bei Thieren, welchen während des Lebens
Einspritzungen gemacht worden waren, in grösserer Anzahl.
allein schienen diese Eiterherde das Befinden der Thiere kaum
nflussen, wohl aber gingen sie öfters an ausgebreiteten phleg-
n Entzündungen zu Grunde, welche von den Injectionsstellen
entwickelten.

die Abscesse auch dann sich bildeten, wenn ich die Injection
en sorgfältigsten antiseptischen Cautelen ausgeführt hatte, so
auch diese Versuche als ein Beitrag zur Entscheidung der
und zwar im positiven Sinne angesehen werden, ob Eiterungen
ne Mitwirkung von Mikroorganismen entstehen können.

Hunden und Katzen fand ich die Injectionsstellen in der
ur geröthet, und nur ein einziges Mal hatte sich bei einem
ein grosser Abscess entwickelt, aus dem sich bei der Incision
ber, flüssiger Eiter entleerte. Die vorstehenden Beobachtungen
den Beweis, dass das Podophyllotoxin trotz seiner Schwer-
eit den thierischen Geweben gegenüber sich nicht indifferent
sondern nach Analogie der sogenannten scharfen Stoffe inten-
ündungserregend wirken kann.

bemerkenswerthesten sind für die Podophyllotoxinvergiftung
änderungen, welche bei Fleischfressern, Tauben und Hühnern
lauungskanal, und zwar auch nach subcutaner Einverleibung
es sich entwickeln.

geringsten Abnormitäten zeigt in der Regel der Magen. Ich
n oft ganz intact, manchmal schwach gleichmässig geröthet.
n ist die Röthung auf die Gegend der Cardia, häufiger auf
lorustheil beschränkt. Einen scharfen Contrast zum Magen
las Aussehen der Duodenalschleimhaut, die in ihrer ganzen

Ausdehnung stark geröthet, ganz besonders aber und mit typischer Regelmässigkeit an der Einmündungsstelle des Ductus choledochus eine dunkelrothe Färbung zeigt, die auf den ersten Anblick ausgebreitete Hämorrhagien vermuthen lässt. Schon die Betrachtung mit einer schwachen Lupe lässt zuverlässig feststellen, dass keine Blutung, sondern nur eine sehr starke capillare Hyperämie der Schleimhaut vorliegt.

Einige Centimeter unterhalb der Einmündungsstelle der Gallenwege nimmt gewöhnlich die hyperämische Röthung etwas ab. Dafür aber ist von hier an die Schleimhaut mit reichlichen dünnflüssigen, gallig oder bräunlich gefärbten Massen belegt, die, wie das Mikroskop zeigt, aus abgestossenen Epithelien, Detritus, Bacterienhaufen, todten Entozoën u. s. w. bestehen. Je mehr man sich dem Wurmfortsatze nähert, um so mehr erscheinen diese Belagsmassen eingedickt, so dass sie gegen den Dickdarm hin eine zähe, lehmartige Consistenz haben.

Während nun in den unterhalb des Duodenums gelegenen Theilen die Dünndarmschleimhaut nur wenig geröthet erscheint, beginnt dicht am Wurmfortsatze wieder eine sehr starke Hyperämie, die sich durch den ganzen Dickdarm hindurch fortsetzt, aber nicht wie im Duodenum gleichförmig die ganze Oberfläche der Schleimhaut einnimmt, sondern in einer fleckförmigen Anordnung auftritt, so dass tiefrothe, etwa linsengrosse Stellen (den Erhöhungen der Schleimhaut entsprechend) mit fast normal aussehenden Partien (Vertiefungen) abwechseln. Auflagerungen fehlen im Dickdarm gänzlich.

Spült man im Dünndarm die grösstentheils aus abgestossenen Epithelien bestehenden, locker anhaftenden Massen ab, so sieht man an einzelnen Stellen der stark gerötheten Schleimhaut weissliche, fester anhaftende Auflagerungen hervortreten, die man auch nach der mikroskopischen Untersuchung für nichts Anderes als durch transsudative Processe entstandene Pseudomembranen halten kann. Ueberhaupt zeigt der Befund im Dünndarm mit Podophyllotoxin vergifteter Thiere eine grosse Aehnlichkeit mit dem der Arsenikvergiftung, wie er von Unterberger[1]) und Pistorius[2]) genauer beschrieben worden ist. An mit Hämatoxylin und Alauncarmin gefärbten Schnitten des in Alkohol oder Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Darmes fällt vor Allem der fast vollständige Mangel des Epithels der Zotten auf, das man in zusammenhängenden Stücken in den der Schleimhaut anhaftenden Massen findet. In den Zotten erscheinen die Blutcapil-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. II. Bd. 1874.

2) Ebenda. XVI. Bd. 1883.

laren stark dilatirt und prall mit Blutkörperchen, in den an der Spitze der Zotte gelegenen Gefässabschnitten bisweilen mit stark gefärbten Rundzellen (weissen Blutkörperchen) angefüllt, welche auch im adenoiden Gewebe der Zotte unverkennbar in viel reichlicherer Menge als normal vertreten sind. Submucosa und Muscularis weisen weder makroskopisch noch mikroskopisch bemerkenswerthe Veränderungen auf.

Die geschilderten Befunde waren am Darm der Katze, des Hundes, Kaninchens, der Taube und des Huhns in gleicher Weise entwickelt. Im Froschdarm war zwar eine starke Füllung der Capillaren zu constatiren, das Epithel aber war hier in seiner ganzen Ausdehnung wohl erhalten und unverändert.

Die Leber fand ich in der Regel stark hyperämisch und ganz besonders war bei allen Thieren die enorme Füllung der Gallenblase auffallend.

Auch die Nieren bleiben von der Einwirkung des Podophyllotoxins nicht verschont. Durch die Beobachtung der starken Schwellung und Hyperämie dieses Organs aufmerksam gemacht, habe ich in den meisten meiner Versuche auch die mikroskopische Untersuchung der Nieren vorgenommen.

Dabei zeigte sich zunächst wieder eine über das ganze Organ verbreitete starke Capillarhyperämie, ohne dass irgendwo ein Uebertritt von geformten Blutbestandtheilen in die Secretionswege der Niere nachzuweisen gewesen wäre. Dagegen konnte ich mit aller Sicherheit den Befund einer Glomerulonephritis constatiren, die in den einzelnen Versuchen bei Katzen und Hunden bald stärker, bald weniger stark ausgebildet war. In den Kapselräumen der Glomeruli zeigten sich feinkörnige Gerinnungsmassen, die Gefässknäuel bisweilen halbmondförmig umschlingend, sowie auch die desquamirten Kapselepithelien mit mehr oder weniger deutlich erhaltenen Kernen.

Das Epithel der Harnkanälchen liess zwar häufig eine deutliche Kernfärbung vermissen, doch konnte ich hier weitergehende Veränderungen nicht nachweisen. Im Lumen der gewundenen Kanälchen waren oft feinkörnige Massen vorhanden, die als die Vorstufen von Cylindern angesehen werden dürften. Ein zum Vergleich mit Cantharidin [1]) angestellter Versuch am Kaninchen ergab den gleichen Befund der Glomerulonephritis, nur in viel stärkerem Maasse als bei der Podophyllotoxinvergiftung.

---

1) Vgl. Eliaschoff, Ueber die Wirkung des Cantharidins auf die Niere. Virchow's Archiv. 94. Bd. 1883.

5. Die Betheiligung der Galle bei der Podophyllotoxinwirkung. Bei den zahlreichen Sectionen durch Podophyllotoxinvergiftung getödteter Thiere war mir nichts auffallender, als einerseits die enorme Füllung und Ausdehnung der Gallenblase, andererseits die gerade an der Einmündungsstelle des Ductus choledochus im Dünndarm am intensivsten ausgebildeten Veränderungen der Dünndarmschleimhaut. Dadurch wurde der Gedanke nahe gelegt, dass möglicherweise das Gift seinen Weg in den Darm durch die Galle finden könnte. Ausserdem ist ja bekannt, welchen Einfluss die Anwesenheit oder Abwesenheit der Galle auf die Wirkung gewisser Drastica, wie Aloë, Gutti u. a. ausübt. Ich entschloss mich daher, zu untersuchen, wie das Podophyllotoxin bei Hunden wirkt, bei denen der Ductus choledochus vorher unterbunden worden ist. Es zeigte sich, dass unter dieser Voraussetzung die Podophyllotoxinvergiftung genau so verläuft, wie bei offener Verbindung der Gallenwege mit dem Darm, und dass somit dieses Secret auf das Zustandekommen der Wirkung keinen Einfluss ausübt. Ich lasse die Protokolle dieser Versuche hier folgen.

1. Kleiner, schwacher Hund von 3,05 Kilo. Unterbindung des Gallengangs am 8. März 9 h. Morgens.

10. März. Der Urin giebt eine starke Reaction auf Gallenfarbstoff. Die Conjunctivae sind deutlich ikterisch. Im Uebrigen verhält sich das Thier normal, frisst und säuft. Das Thier hat nach der Operation keinen Koth entleert bis zum

11. März 10 h. 45 m. Subcutane Injection von 0,03 g Podophyllotoxin.

12 h. — m. Zweimaliges Erbrechen, das sich von nun an häufig wiederholt.

12 h. 45 m. Entleerung alter, harter Kothmassen.

12 h. 55 m. Wiederholtes Erbrechen von Schleim.

1 h. — m. Salivation. Sehr langsame Athmung.

3 h. 55 m. Entleerung dünnflüssiger, mit Blut untermischter Fäces.

4 h. — m. Starkes Stöhnen. Temperatur in ano 36,2.

5 h. — m. Zuckungen in allen Extremitäten. Temperatur 33,5. Das Thier liegt auf der Seite und vermag sich nicht mehr aufzurichten. Am Abend erfolgt der Tod.

Section am 12. März früh. Es wird das Duodenum vorsichtig geöffnet. Beim Druck auf die enorm gefüllte Gallenblase entleert sich keine Galle in den Darmkanal. Harnblase leer (im Uebrigen der oben beschriebene charakteristische Befund).

2. Am 27. März 9 h. 30 m. wird bei einer 3,54 Kilo schweren Hündin der Gallengang unterbunden. Die Operation verläuft schnell und gut.

27.—28. März. Das Thier ist munter, frisst und säuft. Wunde gut verheilt. Mässiger Icterus der Conjunctivae. Abends entleert der Hund farblose, thonähnliche Fäces. Urin war nicht zu erhalten.

29. März 7 h. 30 m. früh subcutane Injection von 0,025 Podophyllotoxin.

9 h. 30 m. Zum ersten Male Erbrechen von Speiseresten.

9 h. 45 m. Wiederholtes Erbrechen und Entleerung weichen Kothes.

10 h. 10 m. Speichelfluss; sehr häufiges Erbrechen.

10 h. 50 m. Entleerung blutigen Kothes.

1 h. 15 m. Das Thier liegt auf der Seite mit krampfartigen Zuckungen der Extremitäten, die von Zeit zu Zeit bis zu tetanischen Streckkrämpfen aller Extremitäten mit Beisskrämpfen sich steigern.

3 h. 10 m. Tod.

Section. Befund wie im vorigen Versuch. In der Harnblase viel dunkler Harn, der viel Eiweiss und Gallenfarbstoff enthält.

3. Am 31. März wird bei einer 4,2 Kilo schweren Hündin der Gallengang unterbunden. Die Operation verläuft rasch und gut; das Thier erholt sich sehr schnell und ist im Laufe des Nachmittags ganz munter.

Bis zum 3. April entwickelt sich kein deutlicher Icterus.

3. April 9 h. früh subcutane Injection von 0,03 g Podophyllotoxin.

11 h. 45 m. Mehrmaliges Erbrechen.

12 h. 30 m. Blutige Darmentleerungen.

1 h. 5 m. Ebenso; häufiges Erbrechen.

1 h. 40 m. Wiederholte flüssige, gelbgraue Darmentleerungen.

4 h. 55 m. Kein Erbrechen mehr; dagegen blutige Defäcation.

7 h. — m. Das Thier liegt auf der Seite. Der Tod erfolgt in den späteren Abendstunden.

Section. Die Unterbindung des Gallengangs war perfect. Sonst der gewöhnliche Befund.

Wenn die Wirkungsweise des Podophyllotoxins schärfer charakterisirt werden soll, so ist vor Allem die Frage zu entscheiden, ob die im Vordergrunde des Wirkungsbildes stehenden Erscheinungen als die Folgen einer örtlich reizenden Wirkung des Stoffes oder als Störungen aufzufassen sind, welche durch die Beeinflussung der Functionen centraler Organe zu Stande kommen.

Für irgend eine primäre Wirkung auf das centrale Nervensystem geben die im Vorstehenden mitgetheilten Beobachtungen keinerlei Anhaltspunkte. Die bei tödtlicher Vergiftung gegen das Ende des Lebens auftretenden Lähmungserscheinungen und Krämpfe lassen sich ungezwungen als secundäre Folgen der heftigen Erkrankung der Unterleibsorgane deuten.

Ich hoffte einige weitere Aufklärung mir dadurch verschaffen zu können, dass ich Hunden das Gift direct ins circulirende Blut injicirte und Blutdruck und Respiration genauer beobachtete.

Kam dem Podophyllotoxin eine centralnervöse Wirkung zu, so war mit einiger Wahrscheinlichkeit zu erwarten, dass nach intravenöser Injection nicht blos die Wirkung rascher sich einstellen,

sondern auch gleichzeitig irgend welche Veränderungen der Respiration und des Blutdrucks auftreten würden.

Ein Hund von 7,120 Kilo wurde aufgebunden, tracheotomirt und die Carotis mit dem Kymographion in Verbindung gesetzt. Injection einer Lösung von 0,01 g Podophyllotoxin in die Jugularvene hatte während einer 1/2 Stunde keinerlei Veränderung zur Folge. Das Thier wurde nun curarinisirt, künstliche Athmung eingeleitet und sehr langsam weitere 0,03 g des Giftes in die Vene injicirt. Doch auch hiernach blieb jede Veränderung aus. Nach 2stündiger Beobachtung wurde das Thier getödtet. Im Duodenum waren bereits unverkennbare Anfänge der Veränderung der Schleimhaut nachweisbar.

Ein zweiter ähnlicher Versuch wurde an einem Hunde angestellt, der erst dann aufgebunden und mit dem Kymographion in Verbindung gebracht wurde, nachdem sich infolge der vorausgegangenen subcutanen Injection einer grösseren Dose bereits stärkere Intoxicationserscheinungen ausgebildet hatten. Hier erfolgte nun innerhalb 2 Stunden eine anfänglich sehr allmähliche, zuletzt raschere Abnahme der arteriellen Spannung bei gleichzeitiger sehr auffallender Verlangsamung der Pulsfrequenz. Der Tod trat ungefähr nach demselben Zeitraum (8 Stunden) wie bei allen übrigen Versuchen ein.

Es liefern demnach auch diese Experimente keinerlei Beweis dafür, dass das Podophyllotoxin auf die Organe des centralen Nervensystems einwirkt.

Berücksichtigt man die bei Kaninchen durch subcutane Injectionen am Applicationsorte hervorgerufenen starken Entzündungen, besonders aber die bei Hunden und Katzen auch in den Nieren nachweisbaren entzündlichen Erscheinungen (Glomerulonephritis), so gewinnt die Annahme sehr viel Wahrscheinlichkeit, dass das Podophyllotoxin ein Körper ist, der vorwiegend local nach Analogie der scharfen Stoffe wirkt. Die besonders nach der subcutanen Einverleibung stark entwickelten Veränderungen im Darmkanal wären sonach ebenso wie die in den Nieren als eliminative Wirkungen aufzufassen.

Der Nachweis, dass das Gift durch die Darmschleimhaut ausgeschieden wird, dürfte sehr schwer zu führen sein, da charakteristische Reactionen, wie sie zur Auffindung kleiner Mengen erforderlich sind, dem Podophyllotoxin nicht zukommen.

Die Constatirung einer schädigenden Einwirkung des Podophyllotoxins auf die Nieren mahnt zur Vorsicht beim praktischen Gebrauch des Mittels zu subcutanen Injectionen.

III.

Ueber die Widerstandsfähigkeit der Tetanusbacillen gegen physikalische und chemische Einwirkungen.

Von

Prof. Guido Tizzoni und Dr. Giuseppina Cattani.

Sehr zahlreich sind die in jüngster Zeit über die wichtige Desinfectionsfrage ausgeführten Untersuchungen. Aber alle diese Forschungen haben im Allgemeinen nur wenige Arten von Bacterien zum Gegenstande gehabt, die als Typen ausgewählt wurden, und die Prüfung der Desinfectionsmittel den einzelnen pathogenen Mikroorganismen gegenüber ist noch sehr unvollständig, obgleich die Nützlichkeit solcher Untersuchungen durch die schon feststehende Thatsache bewiesen wird, dass die verschiedenen Bacterien, selbst wenn sie zu derselben Klasse gehören, nach dem Grade ihres Widerstandes gegen chemische und physikalische Einwirkungen sehr verschieden sein können.

Einer der pathogenen Bacillen, dessen Verhalten gegen die verschiedenen Desinfectionsmittel für die chirurgische Praxis sehr wichtig ist, ist ohne Zweifel der Tetanusbacillus. Aber in Beziehung auf ihn sind nur die Untersuchungen von Kitasato[1]) und Sormani[2]) vorhanden.

Kitasato hat an Reinculturen nachgewiesen, dass der Tetanusbacillus mässige Widerstandskraft gegen chemische Einwirkungen besitzt, denn im sporenhaltigen Zustande behält er seine Virulenz auch nach 10stündigem Aufenthalt in einer 5proc. Carbolsäurelösung, welche ihn erst nach 15 Stunden tödtet; in derselben Carbolsäurelösung, aber mit Zugabe von 0,5proc. Salzsäure wird er nach 2 Stunden unwirksam. Ebenso stirbt er nach 3 Stunden in einer Sublimat-

1) Ueber den Tetanusbacillus. Zeitschr. f. Hygiene. I. Bd. 1889.

2) Sui neutralizzanti del virus tetanigeno. Riforma med. Agosto 1889; ferner Sui neutralizzanti del virus tetanigeno e sulla profilassi chirurgica del tetano. Riforma med. Gennaio 1890.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber die Wirkungen des krystallisirten Podophyllotoxins.

Von

Dr. J. Neuberger.

Als wirksamer Bestandtheil ist aus dem käuflichen Podophyllin und der Stammdroge desselben, Rhizoma Podophylli pellati von V. Podwyssotzki[1]) das Podophyllotoxin isolirt worden.

Neuerdings ist es im Leipziger pharmakologischen Institute gelungen, diesen Körper in grösserer Menge chemisch rein und in gut krystallisirter Form darzustellen. Ueber die chemische Seite der Frage wird demnächst an anderer Stelle Bericht erstattet werden. Ich habe auf Anregung des Herrn Prof. Boehm mich mit der Untersuchung der Wirkungen dieses neuen Körpers beschäftigt.

Da die Wirkungsweise des Podophyllotoxins der Hauptsache nach schon durch die Untersuchungen Podwyssotzki's bekannt war, so handelte es sich darum, zu prüfen, ob die Wirkungen der krystallisirten Substanz quantitativ und qualitativ die gleichen sind wie die der amorphen. Ausserdem sollten die Untersuchungen auf mehrere Thierspecies ausgedehnt, der pathologisch anatomische Befund der Vergiftung genauer festgestellt und endlich auch der nähere physiologische Hergang der Wirkung nach Möglichkeit erforscht werden.

Das Präparat, mit welchem ich meine Versuche ausführte, bestand aus schneeweissen, gut ausgebildeten prismatischen Krystallen, welche sich in Wasser sehr wenig lösen und in allen Lösungen einen höchst intensiv bitteren Geschmack besitzen. Zu Injectionen benutzte ich die Lösung in verdünntem Weingeist; bei der Application per os kamen in der Regel Pillen zur Verwendung.

1. Versuche an Fröschen. Es ist mir nicht gelungen, bei dieser Thierspecies durch Podophyllotoxin prägnante Vergiftungs-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XIII. Bd.

erscheinungen hervorzurufen. Einverleibung von 0,01 g in Pillenform per os blieb in mehreren Versuchen ohne jede Wirkung. Injection von 5 mg in verdünnt-weingeistiger Lösung in den Lymphsack führte in der Regel nach 3—4 Tagen zum Tode der Thiere, wobei ich indessen die Betheiligung des Alkohols an der tödtlichen Wirkung nicht in Abrede zu stellen vermag. Auf eine eigenartige Wirkung des Podophyllotoxins deutete eine allgemeine Muskelsteifigkeit hin, die sich im Laufe mehrerer Stunden ausbildete, und sehr starke Auftreibung des Abdomens. Nur in einem Falle konnten bei der Section Andeutungen von Veränderungen in den Eingeweiden constatirt werden, wie sie bei Warmblütern vorkommen, nämlich starke Injection und Röthung der Magen- und Darmucosa und pralle Füllung der Gallenblase.

Um die Nebenwirkung des Weingeistes zu eliminiren, habe ich in mehreren Versuchen das Podophyllotoxin in einer Gummiemulsion fein vertheilt in den Lymphsack gebracht. In dieser Applicationsform blieben 5 mg wirkungslos; einmal auch 0,01 g und nur in einem einzigen Fall ging ein Frosch nach Injection von 0,01 g in Gummiemulsion nach 4 Tagen unter den oben beschriebenen Erscheinungen zu Grunde.

2. Versuche an Kaninchen. Subcutane Injectionen von Podophyllotoxinlösungen bringen auch in sehr grossen Dosen niemals Erscheinungen hervor, die als Resorptionswirkungen jenes Stoffes aufgefasst werden könnten. Wenn diese Thiere bei meinen Versuchen in der Regel doch der häufigeren Wiederholung der Einspritzungen erlagen, so zeigte die Leichenöffnung auf das Unzweideutigste, dass lediglich die localen Wirkungen an den Injectionsstellen die Todesursache abgaben. In den Eingeweiden solcher Thiere waren niemals die für das Podophyllotoxin charakteristischen Befunde nachweisbar.

Auch die täglich wiederholte Einführung 0,01 g Podophyllotoxin enthaltender Pillen per os ist häufig ohne jede Wirkung. Doch können bei diesem Einverleibungsverfahren sich die gastrointestinalen Wirkungen mit tödtlichem Ausgange entwickeln, wie aus beifolgendem Versuchsbeispiel ersichtlich.

Grosses Kaninchen von 2,02 Kilo Körpergewicht, erhält vom 7. bis 16. Februar täglich 1 Pille mit 0,01 g Podophyllotoxin. Vom 19. Februar bis 1. März täglich 1, bisweilen auch 2 Pillen mit 0,02 g Podophyllotoxin. Bis dahin ist keine Veränderung an dem Thiere bemerklich. Am 2. März wieder 0,04 g in 2 Pillen. Am 3. März wurde das Thier todt vorgefunden. Der Sectionsbefund im Darmkanal ist der charakteristische (vgl. unten).

Die Unsicherheit der Wirkung des Podophyllotoxins bei Kaninchen nach innerlicher Darreichung dürfte wohl in der beständigen starken Füllung des Magens dieser Thiere, möglicherweise aber auch in Zersetzungen ihren Grund haben, welchen der Stoff innerhalb des Mageninhalts unterliegen kann.

3. Versuche an Katzen, Hunden, Tauben und Hühnern. Unstreitig am stärksten wirkt das krystallisirte Podophyllotoxin auf Katzen. Die kleinste letale Dose betrug in meinen Versuchen 0,001 g, welche Menge subcutan injicirt eine 3,2 Kilo schwere Katze nach 3 Tagen tödtete. Bei jüngeren Thieren scheint das Gift etwas weniger heftig zu wirken. 0,005 g bewirken mit aller Sicherheit und in kürzerer Zeit den Tod nach subcutaner Einspritzung, während infolge des bald eintretenden Erbrechens bei innerlicher Darreichung grösserer Gaben mit dem Leben überstanden werden.

Das Bild der Wirkung nach Einspritzung des Giftes unter die Haut ist genau das von Podwyssotzki beschriebene. Nach dem Zeitraume von 2—4 Stunden beginnt heftiges, häufig wiederholtes Erbrechen, anfänglich von Speiseresten, später von zähem, oft stark gallig gefärbtem Schleim. Blut habe ich im Erbrochenen niemals wahrgenommen, wohl aber bisweilen todte Eingeweidewürmer.

Nur selten stellen sich schon vor dem Erbrechen Darmentleerungen ein. In der Regel erfolgen diese erst einige Zeit später, sind anfänglich fäcal, später dünnflüssig-schleimig, gallig und oft mit Blut und todten Entozoën vermischt.

Speichelfluss pflegt bei subcutaner Vergiftung nicht einzutreten.

Bei der innerlichen Darreichung in Pillenform zeigt sich der Verlauf der Erscheinungen davon beeinflusst, ob das Podophyllotoxin in den leeren oder gefüllten Magen gelangt. Zunächst bedingt jede innigere Berührung des Giftes mit der Mundschleimhaut, z. B. infolge Zerbeissens der Pille, starken Speichelfluss. Bei vollem Magen tritt sodann in der Regel nach 1—2 Stunden Erbrechen und Durchfall ein, worauf sich das Thier in kurzer Zeit wieder vollständig wohl befindet. Im nüchternen Zustand einverleibte Dosen wirken viel nachhaltiger und führen schliesslich zum Tode, wenn auch zuweilen eine vorübergehende Erholungsperiode dazwischen fällt.

Gegen das Ende des Lebens werden die hinteren Extremitäten paretisch, die Thiere apathisch und das Thermometer zeigt einen bedeutenden Abfall der Körperwärme an.

Hunde, wenn auch schon durch Gaben von 0,006 g deutlich afficirt, pflegen doch je nach der Körpergrösse erst Giftmengen (subcutan) von 0,01—0,03 g zu erliegen, im Ganzen unter den gleichen Sym-

ptomen wie Katzen. Dem Tode können Zuckungen und Krämpfe vorangehen.

Bei Tauben und Hühnern wirkten 0,005—0,01 g unter die Haut gespritzt innerhalb 24—48 Stunden tödtlich. Die Vergiftung verläuft hier unter sehr häufigen, blutigen Durchfällen, in den letzten Stunden vor dem Tode treten paretische Erscheinungen hinzu, und das Leben erlischt gewöhnlich unter allgemeinen Krämpfen.

4. Der Leichenbefund der mit Podophyllotoxin vergifteten Thiere. Hier möchte ich zunächst auf die localen Wirkungen zurückkommen, welche subcutane Podophyllotoxininjectionen bei Kaninchen verursachen. Mit ziemlicher Regelmässigkeit findet bei diesen Thieren an den Injectionsstellen Abscessbildung statt. Die mit dem für Kaninchen charakteristischen käsigen Eiter gefüllten Abscesse fanden sich bei Thieren, welchen während des Lebens mehrere Einspritzungen gemacht worden waren, in grösserer Anzahl. Für sich allein schienen diese Eiterherde das Befinden der Thiere kaum zu beeinflussen, wohl aber gingen sie öfters an ausgebreiteten phlegmonösen Entzündungen zu Grunde, welche von den Injectionsstellen aus sich entwickelten.

Da die Abscesse auch dann sich bildeten, wenn ich die Injection unter den sorgfältigsten antiseptischen Cautelen ausgeführt hatte, so dürfen auch diese Versuche als ein Beitrag zur Entscheidung der Frage, und zwar im positiven Sinne angesehen werden, ob Eiterungen auch ohne Mitwirkung von Mikroorganismen entstehen können.

Bei Hunden und Katzen fand ich die Injectionsstellen in der Regel nur geröthet, und nur ein einziges Mal hatte sich bei einem Hunde ein grosser Abscess entwickelt, aus dem sich bei der Incision viel gelber, flüssiger Eiter entleerte. Die vorstehenden Beobachtungen liefern den Beweis, dass das Podophyllotoxin trotz seiner Schwerlöslichkeit den thierischen Geweben gegenüber sich nicht indifferent verhält, sondern nach Analogie der sogenannten scharfen Stoffe intensiv entzündungserregend wirken kann.

Am bemerkenswerthesten sind für die Podophyllotoxinvergiftung die Veränderungen, welche bei Fleischfressern, Tauben und Hühnern im Verdauungskanal, und zwar auch nach subcutaner Einverleibung des Giftes sich entwickeln.

Die geringsten Abnormitäten zeigt in der Regel der Magen. Ich fand ihn oft ganz intact, manchmal schwach gleichmässig geröthet. Zuweilen ist die Röthung auf die Gegend der Cardia, häufiger auf den Pylorustheil beschränkt. Einen scharfen Contrast zum Magen bildet das Aussehen der Duodenalschleimhaut, die in ihrer ganzen

Ausdehnung stark geröthet, ganz besonders aber und mit typischer Regelmässigkeit an der Einmündungsstelle des Ductus choledochus eine dunkelrothe Färbung zeigt, die auf den ersten Anblick ausgebreitete Hämorrhagien vermuthen lässt. Schon die Betrachtung mit einer schwachen Lupe lässt zuverlässig feststellen, dass keine Blutung, sondern nur eine sehr starke capillare Hyperämie der Schleimhaut vorliegt.

Einige Centimeter unterhalb der Einmündungsstelle der Gallenwege nimmt gewöhnlich die hyperämische Röthung etwas ab. Dafür aber ist von hier an die Schleimhaut mit reichlichen dünnflüssigen, gallig oder bräunlich gefärbten Massen belegt, die, wie das Mikroskop zeigt, aus abgestossenen Epithelien, Detritus, Bacterienhaufen, todten Entozoën u. s. w. bestehen. Je mehr man sich dem Wurmfortsatze nähert, um so mehr erscheinen diese Belagsmassen eingedickt, so dass sie gegen den Dickdarm hin eine zähe, lehmartige Consistenz haben.

Während nun in den unterhalb des Duodenums gelegenen Theilen die Dünndarmschleimhaut nur wenig geröthet erscheint, beginnt dicht am Wurmfortsatze wieder eine sehr starke Hyperämie, die sich durch den ganzen Dickdarm hindurch fortsetzt, aber nicht wie im Duodenum gleichförmig die ganze Oberfläche der Schleimhaut einnimmt, sondern in einer fleckförmigen Anordnung auftritt, so dass tiefrothe, etwa linsengrosse Stellen (den Erhöhungen der Schleimhaut entsprechend) mit fast normal aussehenden Partien (Vertiefungen) abwechseln. Auflagerungen fehlen im Dickdarm gänzlich.

Spült man im Dünndarm die grösstentheils aus abgestossenen Epithelien bestehenden, locker anhaftenden Massen ab, so sieht man an einzelnen Stellen der stark gerötheten Schleimhaut weissliche, fester anhaftende Auflagerungen hervortreten, die man auch nach der mikroskopischen Untersuchung für nichts Anderes als durch transsudative Processe entstandene Pseudomembranen halten kann. Ueberhaupt zeigt der Befund im Dünndarm mit Podophyllotoxin vergifteter Thiere eine grosse Aehnlichkeit mit dem der Arsenikvergiftung, wie er von Unterberger[1]) und Pistorius[2]) genauer beschrieben worden ist. An mit Hämatoxylin und Alauncarmin gefärbten Schnitten des in Alkohol oder Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Darmes fällt vor Allem der fast vollständige Mangel des Epithels der Zotten auf, das man in zusammenhängenden Stücken in den der Schleimhaut anhaftenden Massen findet. In den Zotten erscheinen die Blutcapil-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. II. Bd. 1874.

2) Ebenda. XVI. Bd. 1883.

laren stark dilatirt und prall mit Blutkörperchen, in den an der Spitze der Zotte gelegenen Gefässabschnitten bisweilen mit stark gefärbten Rundzellen (weissen Blutkörperchen) angefüllt, welche auch im adenoiden Gewebe der Zotte unverkennbar in viel reichlicherer Menge als normal vertreten sind. Submucosa und Muscularis weisen weder makroskopisch noch mikroskopisch bemerkenswerthe Veränderungen auf.

Die geschilderten Befunde waren am Darm der Katze, des Hundes, Kaninchens, der Taube und des Huhns in gleicher Weise entwickelt. Im Froschdarm war zwar eine starke Füllung der Capillaren zu constatiren, das Epithel aber war hier in seiner ganzen Ausdehnung wohl erhalten und unverändert.

Die Leber fand ich in der Regel stark hyperämisch und ganz besonders war bei allen Thieren die enorme Füllung der Gallenblase auffallend.

Auch die Nieren bleiben von der Einwirkung des Podophyllotoxins nicht verschont. Durch die Beobachtung der starken Schwellung und Hyperämie dieses Organs aufmerksam gemacht, habe ich in den meisten meiner Versuche auch die mikroskopische Untersuchung der Nieren vorgenommen.

Dabei zeigte sich zunächst wieder eine über das ganze Organ verbreitete starke Capillarhyperämie, ohne dass irgendwo ein Uebertritt von geformten Blutbestandtheilen in die Secretionswege der Niere nachzuweisen gewesen wäre. Dagegen konnte ich mit aller Sicherheit den Befund einer Glomerulonephritis constatiren, die in den einzelnen Versuchen bei Katzen und Hunden bald stärker, bald weniger stark ausgebildet war. In den Kapselräumen der Glomeruli zeigten sich feinkörnige Gerinnungsmassen, die Gefässknäuel bisweilen halbmondförmig umschlingend, sowie auch die desquamirten Kapselepithelien mit mehr oder weniger deutlich erhaltenen Kernen.

Das Epithel der Harnkanälchen liess zwar häufig eine deutliche Kernfärbung vermissen, doch konnte ich hier weitergehende Veränderungen nicht nachweisen. Im Lumen der gewundenen Kanälchen waren oft feinkörnige Massen vorhanden, die als die Vorstufen von Cylindern angesehen werden dürften. Ein zum Vergleich mit Cantharidin [1]) angestellter Versuch am Kaninchen ergab den gleichen Befund der Glomerulonephritis, nur in viel stärkerem Maasse als bei der Podophyllotoxinvergiftung.

---

1) Vgl. Eliaschoff, Ueber die Wirkung des Cantharidins auf die Niere. Virchow's Archiv. 94. Bd. 1883.

5. Die Betheiligung der Galle bei der Podophyllotoxinwirkung. Bei den zahlreichen Sectionen durch Podophyllotoxinvergiftung getödteter Thiere war mir nichts auffallender, als einerseits die enorme Füllung und Ausdehnung der Gallenblase, andererseits die gerade an der Einmündungsstelle des Ductus choledochus im Dünndarm am intensivsten ausgebildeten Veränderungen der Dünndarmschleimhaut. Dadurch wurde der Gedanke nahe gelegt, dass möglicherweise das Gift seinen Weg in den Darm durch die Galle finden könnte. Ausserdem ist ja bekannt, welchen Einfluss die Anwesenheit oder Abwesenheit der Galle auf die Wirkung gewisser Drastica, wie Aloë, Gutti u. a. ausübt. Ich entschloss mich daher, zu untersuchen, wie das Podophyllotoxin bei Hunden wirkt, bei denen der Ductus choledochus vorher unterbunden worden ist. Es zeigte sich, dass unter dieser Voraussetzung die Podophyllotoxinvergiftung genau so verläuft, wie bei offener Verbindung der Gallenwege mit dem Darm, und dass somit dieses Secret auf das Zustandekommen der Wirkung keinen Einfluss ausübt. Ich lasse die Protokolle dieser Versuche hier folgen.

1. Kleiner, schwacher Hund von 3,05 Kilo. Unterbindung des Gallengangs am 8. März 9 h. Morgens.

10. März. Der Urin giebt eine starke Reaction auf Gallenfarbstoff. Die Conjunctivae sind deutlich ikterisch. Im Uebrigen verhält sich das Thier normal, frisst und säuft. Das Thier hat nach der Operation keinen Koth entleert bis zum

11. März 10 h. 45 m. Subcutane Injection von 0,03 g Podophyllotoxin.

12 h. — m. Zweimaliges Erbrechen, das sich von nun an häufig wiederholt.

12 h. 45 m. Entleerung alter, harter Kothmassen.

12 h. 55 m. Wiederholtes Erbrechen von Schleim.

1 h. — m. Salivation. Sehr langsame Athmung.

3 h. 55 m. Entleerung dünnflüssiger, mit Blut untermischter Fäces.

4 h. — m. Starkes Stöhnen. Temperatur in ano 36,2.

5 h. — m. Zuckungen in allen Extremitäten. Temperatur 33,5. Das Thier liegt auf der Seite und vermag sich nicht mehr aufzurichten. Am Abend erfolgt der Tod.

Section am 12. März früh. Es wird das Duodenum vorsichtig geöffnet. Beim Druck auf die enorm gefüllte Gallenblase entleert sich keine Galle in den Darmkanal. Harnblase leer (im Uebrigen der oben beschriebene charakteristische Befund).

2. Am 27. März 9 h. 30 m. wird bei einer 3,54 Kilo schweren Hündin der Gallengang unterbunden. Die Operation verläuft schnell und gut.

27.—28. März. Das Thier ist munter, frisst und säuft. Wunde gut verheilt. Mässiger Icterus der Conjunctivae. Abends entleert der Hund farblose, thonähnliche Fäces. Urin war nicht zu erhalten.

29. März 7 h. 30 m. früh subcutane Injection von 0,025 Podophyllotoxin.

9 h. 30 m. Zum ersten Male Erbrechen von Speiseresten.

9 h. 45 m. Wiederholtes Erbrechen und Entleerung weichen Kothes.

10 h. 10 m. Speichelfluss; sehr häufiges Erbrechen.

10 h. 50 m. Entleerung blutigen Kothes.

1 h. 15 m. Das Thier liegt auf der Seite mit krampfartigen Zuckungen der Extremitäten, die von Zeit zu Zeit bis zu tetanischen Streckkrämpfen aller Extremitäten mit Beisskrämpfen sich steigern.

3 h. 10 m. Tod.

Section. Befund wie im vorigen Versuch. In der Harnblase viel dunkler Harn, der viel Eiweiss und Gallenfarbstoff enthält.

3. Am 31. März wird bei einer 4,2 Kilo schweren Hündin der Gallengang unterbunden. Die Operation verläuft rasch und gut; das Thier erholt sich sehr schnell und ist im Laufe des Nachmittags ganz munter.

Bis zum 3. April entwickelt sich kein deutlicher Icterus.

3. April 9 h. früh subcutane Injection von 0,03 g Podophyllotoxin.

11 h. 45 m. Mehrmaliges Erbrechen.

12 h. 30 m. Blutige Darmentleerungen.

1 h. 5 m. Ebenso; häufiges Erbrechen.

1 h. 40 m. Wiederholte flüssige, gelbgraue Darmentleerungen.

4 h. 55 m. Kein Erbrechen mehr; dagegen blutige Defäcation.

7 h. — m. Das Thier liegt auf der Seite. Der Tod erfolgt in den späteren Abendstunden.

Section. Die Unterbindung des Gallengangs war perfect. Sonst der gewöhnliche Befund.

Wenn die Wirkungsweise des Podophyllotoxins schärfer charakterisirt werden soll, so ist vor Allem die Frage zu entscheiden, ob die im Vordergrunde des Wirkungsbildes stehenden Erscheinungen als die Folgen einer örtlich reizenden Wirkung des Stoffes oder als Störungen aufzufassen sind, welche durch die Beeinflussung der Functionen centraler Organe zu Stande kommen.

Für irgend eine primäre Wirkung auf das centrale Nervensystem geben die im Vorstehenden mitgetheilten Beobachtungen keinerlei Anhaltspunkte. Die bei tödtlicher Vergiftung gegen das Ende des Lebens auftretenden Lähmungserscheinungen und Krämpfe lassen sich ungezwungen als secundäre Folgen der heftigen Erkrankung der Unterleibsorgane deuten.

Ich hoffte einige weitere Aufklärung mir dadurch verschaffen zu können, dass ich Hunden das Gift direct ins circulirende Blut injicirte und Blutdruck und Respiration genauer beobachtete.

Kam dem Podophyllotoxin eine centralnervöse Wirkung zu, so war mit einiger Wahrscheinlichkeit zu erwarten, dass nach intravenöser Injection nicht blos die Wirkung rascher sich einstellen,

sondern auch gleichzeitig irgend welche Veränderungen der Respiration und des Blutdrucks auftreten würden.

Ein Hund von 7,120 Kilo wurde aufgebunden, tracheotomirt und die Carotis mit dem Kymographion in Verbindung gesetzt. Injection einer Lösung von 0,01 g Podophyllotoxin in die Jugularvene hatte während einer 1/2 Stunde keinerlei Veränderung zur Folge. Das Thier wurde nun curarinisirt, künstliche Athmung eingeleitet und sehr langsam weitere 0,03 g des Giftes in die Vene injicirt. Doch auch hiernach blieb jede Veränderung aus. Nach 2stündiger Beobachtung wurde das Thier getödtet. Im Duodenum waren bereits unverkennbare Anfänge der Veränderung der Schleimhaut nachweisbar.

Ein zweiter ähnlicher Versuch wurde an einem Hunde angestellt, der erst dann aufgebunden und mit dem Kymographion in Verbindung gebracht wurde, nachdem sich infolge der vorausgegangenen subcutanen Injection einer grösseren Dose bereits stärkere Intoxicationserscheinungen ausgebildet hatten. Hier erfolgte nun innerhalb 2 Stunden eine anfänglich sehr allmähliche, zuletzt raschere Abnahme der arteriellen Spannung bei gleichzeitiger sehr auffallender Verlangsamung der Pulsfrequenz. Der Tod trat ungefähr nach demselben Zeitraum (8 Stunden) wie bei allen übrigen Versuchen ein.

Es liefern demnach auch diese Experimente keinerlei Beweis dafür, dass das Podophyllotoxin auf die Organe des centralen Nervensystems einwirkt.

Berücksichtigt man die bei Kaninchen durch subcutane Injectionen am Applicationsorte hervorgerufenen starken Entzündungen, besonders aber die bei Hunden und Katzen auch in den Nieren nachweisbaren entzündlichen Erscheinungen (Glomerulonephritis), so gewinnt die Annahme sehr viel Wahrscheinlichkeit, dass das Podophyllotoxin ein Körper ist, der vorwiegend local nach Analogie der scharfen Stoffe wirkt. Die besonders nach der subcutanen Einverleibung stark entwickelten Veränderungen im Darmkanal wären sonach ebenso wie die in den Nieren als eliminative Wirkungen aufzufassen.

Der Nachweis, dass das Gift durch die Darmschleimhaut ausgeschieden wird, dürfte sehr schwer zu führen sein, da charakteristische Reactionen, wie sie zur Auffindung kleiner Mengen erforderlich sind, dem Podophyllotoxin nicht zukommen.

Die Constatirung einer schädigenden Einwirkung des Podophyllotoxins auf die Nieren mahnt zur Vorsicht beim praktischen Gebrauch des Mittels zu subcutanen Injectionen.

III.

Ueber die Widerstandsfähigkeit der Tetanusbacillen gegen physikalische und chemische Einwirkungen.

Von

Prof. Guido Tizzoni und Dr. Giuseppina Cattani.

Sehr zahlreich sind die in jüngster Zeit über die wichtige Desinfectionsfrage ausgeführten Untersuchungen. Aber alle diese Forschungen haben im Allgemeinen nur wenige Arten von Bacterien zum Gegenstande gehabt, die als Typen ausgewählt wurden, und die Prüfung der Desinfectionsmittel den einzelnen pathogenen Mikroorganismen gegenüber ist noch sehr unvollständig, obgleich die Nützlichkeit solcher Untersuchungen durch die schon feststehende Thatsache bewiesen wird, dass die verschiedenen Bacterien, selbst wenn sie zu derselben Klasse gehören, nach dem Grade ihres Widerstandes gegen chemische und physikalische Einwirkungen sehr verschieden sein können.

Einer der pathogenen Bacillen, dessen Verhalten gegen die verschiedenen Desinfectionsmittel für die chirurgische Praxis sehr wichtig ist, ist ohne Zweifel der Tetanusbacillus. Aber in Beziehung auf ihn sind nur die Untersuchungen von Kitasato[1]) und Sormani[2]) vorhanden.

Kitasato hat an Reinculturen nachgewiesen, dass der Tetanusbacillus mässige Widerstandskraft gegen chemische Einwirkungen besitzt, denn im sporenhaltigen Zustande behält er seine Virulenz auch nach 10stündigem Aufenthalt in einer 5proc. Carbolsäurelösung, welche ihn erst nach 15 Stunden tödtet; in derselben Carbolsäurelösung, aber mit Zugabe von 0,5proc. Salzsäure wird er nach 2 Stunden unwirksam. Ebenso stirbt er nach 3 Stunden in einer Sublimat-

1) Ueber den Tetanusbacillus. Zeitschr. f. Hygiene. I. Bd. 1889.

2) Sui neutralizzanti del virus tetanigeno. Riforma med. Agosto 1889; ferner Sui neutralizzanti del virus tetanigeno e sulla profilassi chirurgica del tetano. Riforma med. Gennaio 1890.

lösung von 1 pro mille und schon nach 30 Minuten, wenn dieselbe mit 0,5 proc. Salzsäure angesäuert worden ist.

In Bezug auf diese Resultate ist jedoch zu bemerken, dass Kitasato nicht deutlich erklärt, ob dieselben durch Culturen oder durch Impfungen auf Thiere erhalten worden sind.

Ausserdem hat Kitasato gefunden, dass die Sporen des Tetanus 1 Stunde lang einer Temperatur von 80° C. im Wasserbade widerstehen, während sie nach 5 Minuten bei 100° C. im Dampfsterilisationsapparate getödtet werden.

Sormani hat die Desinfectionsmittel des Tetanusvirus untersucht, wobei er sich einer Mischcultur des Tetanusbacillus und des Clostridium foetidum bediente, die er auf ausgefaserten Seidenstreifen eintrocknen liess. Diese brachte er nach der Einwirkung der verschiedenen Desinfectionsmittel entweder unter die Haut von Thieren oder er legte damit Culturen auf Blutserum an.

Bei diesen Versuchen fand Sormani, dass folgende Substanzen auch nach 48 stündiger Einwirkung ohne Einfluss auf die Sporen des Tetanusbacillus sind, wie ihm das Gelingen der angestellten Culturen bewies:

Sublimat 1 pro mille, mit Salzsäure 2 pro mille.
Carbolsäure 5 Proc.
Zinc. sulfo-carbolic. 5 Proc.
Salzsäure 5 Proc.
Aetzkali 5 Proc.
Creolin 5 Proc.
Borsäure 4 Proc.
Uebermangansaures Kali 1 Proc.
Jod in Alkohol 1 Proc.
Absoluter Alkohol.

Nach 24 Stunden dauernder Einwirkung fand er folgende Lösungen wirkungslos:

Sublimat 2 pro mille, mit Salzsäure 2 pro mille.
Carbolsäure 10 Proc.
Zinc. sulfo-carbolic. 10 Proc.
Salzsäure 10 Proc.
Schwefelsäure 10 Proc.
Salicylsäure in schwachem Alkohol gelöst, 5 Proc.
Aether.
Jodol in Alkohol 1 : 10.
Jodol in Aether 1 : 10.
Campher.
Campherspiritus.

Dagegen fand er, immer sich auf die Resultate der Culturen beziehend, dass das Tetanusvirus nach 24- und 48 stündiger Einwirkung

zerstört wird durch Jodoform in Pulver, dasselbe in alkoholischer Lösung (1:10), sowie in ätherischer (50 cg auf 2 ccm), durch Jodol in Pulverform und durch Chloral mit Campher.

Nach der Einwirkung des Chlorforms und des Chloralhydrats beobachtete der Forscher, dass die Entwicklung der Culturen bald verzögert, bald ganz gehindert wurde.

Für das Jodoform und das Jodol hat Sormani die mit den Culturen erhaltenen Resultate durch Thierexperimente bestätigt. Ausserdem fand er, dass Tetanussporen, welche sich 24 Stunden lang in einer Sublimatlösung von 2:1000 mit 2 pro mille Salzsäure befunden hatten, an Thieren nicht mehr virulent waren, obgleich sie in Culturen wachsen konnten.

Indem er sich auf seine Resultate stützt, zieht Sormani den Schluss, dass das Jodoform das eigentliche Desinficiens des Tetanusvirus sei, und in geringerem Maasse diene dazu auch Jodol, Sublimat in saurer Lösung von 2:1000 und Chloral mit Campher; Chloroform und Chloralhydrat schwächen seine Wirkung ab.

In Bezug auf das Jodoform hat Sormani in einer Reihe von theils an Thieren, theils am Menschen ausgeführten Versuchen gefunden, dass dieses, obgleich sein Vermögen das Tetanusvirus zu zerstören feststeht, doch nicht im Stande ist, den schon entwickelten Tetanus zu unterbrechen; er erklärt dies dadurch, das schon toxische Substanzen absorbirt worden seien.

Trotz den hier angeführten Untersuchungen hielten wir es doch nicht für überflüssig, weitere Versuche über die Widerstandskraft des Tetanusvirus gegen physikalische und chemische Einwirkungen anzustellen, und zwar sowohl wegen der geringen Zahl von Desinficientien, welche Kitasato versucht hat, als auch wegen des biologischen Unterschieds, welcher zwischen dem von diesem Forscher isolirten Tetanusbacillus und dem unsrigen besteht [1]), und endlich wegen der Schlüsse, welche Sormani in Bezug auf das Sublimat gezogen hat, welches er als Desinficiens des Tetanusbacillus in zweite Linie stellt, und in Bezug auf das Jodoform, welches er als das eigentliche Desinficiens dieses Bacillus betrachtet. Dabei setzt er sich in Widerspruch mit Allem, was bis jetzt in Bezug auf die Desinfectionskraft dieser beiden Stoffe angenommen wird.

Zur Erforschung der Widerstandsfähigkeit des Tetanusbacillus (die Resultate sind der Hauptsache nach schon in der Riforma medica

1) Tizzoni, Cattani und Baquis, Bacteriologische Untersuchungen über den Tetanus. Beiträge zur pathologischen Anatomie. VII. Bd. S. 589.

im April dieses Jahres veröffentlicht worden) stellten wir 2 Reihen von Versuchen an, nämlich mit Culturen und Impfungen an Thieren.

Für die eine, wie für die andere bedienten wir uns auf ungefähr ³/₄ ihrer Länge ausgefaserter Seidenstreifchen, welche vorher in trockener Wärme sterilisirt waren. Diese Streifchen wurden in eine alte Reincultur des Tetanusbacillus in Kaninchenblut oder Gelatine getaucht, in der Wärmekammer bei 37° C. und zuletzt über Schwefelsäure getrocknet.

Diese so zubereiteten Streifen tauchte man eine gewisse Zeit lang in die verschiedenen desinficirenden Lösungen, wusch sie dann sorgfältig, indem man sie in 2 oder 3 Röhren mit sterilisirtem Wasser tauchte, wo sie 6—7 Stunden blieben. Zuletzt wurden sie den Thieren unter die Haut eingebracht oder bei 37° C. unter Wasserstoff in Zucker-Pepton-Bouillon zur Cultur angestellt.

Wenn die Culturen sich nicht schnell entwickelten, wurden sie im Thermostat lange Zeit, ja Monate hindurch stehen gelassen, da wir beobachtet hatten, dass nach der Einwirkung gewisser Desinfectionsmittel die Tetanussporen erst nach ausserordentlich langer Zögerung keimen.

Die Temperatur, bei welcher wir unsere Untersuchungen über die Desinfection der Tetanussporen ausgeführt haben, betrug im Mittel 15° C., nur in einigen Fällen betrug sie 35° C., wie wir an Ort und Stelle angeben werden.

Bei diesen unseren Untersuchungen haben wir uns immer die grösste Mühe gegeben, die zu desinficirenden Seidenstreifchen in allen ihren Theilen mit der desinficirenden Flüssigkeit in Berührung zu bringen und das Zurückbleiben von Luftblasen zwischen ihren Fäden zu verhüten. Dies erreichten wir, indem wir in der Lösung selbst den ausgefaserten Theil der Streifchen auszupften; ja in den Fällen, wo die Eintauchung in das Desinficiens von nur kurzer Dauer sein sollte, wie auch dann, wenn dieses sich in alkoholischer Lösung befand, zerfaserten wir vorher das Streifchen in sterilisirtem Wasser.

Sowohl für die Culturen, als für die Impfungen an Thieren benutzten wir nur den ausgefaserten Theil des Seidenstreifchens, welchen wir kurz unter dem nicht ausgefaserten Theile abschnitten.

Natürlich wurden alle die eben beschriebenen Operationen mit sterilisirten Instrumenten und Gefässen ausgeführt, um jede Unreinheit zu vermeiden, was uns auch wirklich immer gelungen ist.

Von den Desinfectionsmitteln haben wir diejenigen geprüft, welche überall in Gebrauch sind, und in den Verdünnungen, wie sie in der Praxis angewendet werden.

Wir haben keine vergleichenden Versuche zwischen der Widerstandskraft des Tetanusbacillus und der seiner Sporen angestellt, weil uns die Prüfung der letzteren hinreichend schien, durch deren Vermittlung die Tetanusinfection am häufigsten zu Stande kommen muss.

Endlich bemerken wir noch, dass wir nicht unterlassen haben, uns mehrfach davon zu überzeugen, ob die mit Tetanuscultur getränkten, unter die Haut von Kaninchen gebrachten Streifchen bei diesen wirklich einen klassischen Tetanus hervorbrachten.

Viele der von uns versuchten Substanzen haben wir für unfähig befunden, selbst nach 24stündiger Berührung, die Tetanussporen zu tödten, wie es uns die üppigen Culturen bewiesen, welche sich ohne Verzögerung aus den betreffenden Seidenstreifchen entwickelten.

Diese Substanzen sind:

Carbolsäure 5 Proc.
Borsäure 4 Proc.
Salicylsäure in Wasser gelöst 0,25 Proc.
Salicylsäure in schwachem Alkohol 5 Proc.
Zinc. sulfo-carbolic. 5 Proc.
Creolin 2 Proc.
Chloralhydrat 5 Proc.
Absoluter Alkohol.
Aether.
Kupfervitriol 5 Proc.
Schwefelsaures Eisenoxydul 5 Proc.
Uebermangansaures Kali 1 Proc.
Chlorzink 5 Proc.
Hydroxylamin 2 Proc.
Jodoform in Pulver.
Jodolpulver.
Jodoform in ätherischer Lösung 1 : 10.
Jodol in Aether gelöst 1 : 10.
Jod in Aether gelöst 1 Proc.
Zimmtöl von Zeylon.
Eisenchlorid 5 Proc.
Resorcin 5 Proc.
Schwefelsäure 3 Volum-Proc.
Chlorwasserstoffsäure 3 Volum-Proc.
Milchsäure 3 Proc.
Thymol 1 Proc.
Naphtol β in Alkohol 5 Proc.
Naphtol 1 Theil, Campher 2 Theile.

Von diesen verschiedenen Stoffen wurden die Lösungen der Borsäure und die der Salicylsäure (sowohl in Wasser, als in Alkohol) während ihrer Einwirkung auf die Tetanussporen im Thermostaten

bei einer Temperatur von 35° C. erhalten. Das Jodoform- und Jodolpulver wurden sowohl im Licht, als im Dunkeln auf ihre Wirkung geprüft.

Die in alkoholische Lösungen eingetaucht gewesenen Streifchen wurden in Alkohol ausgewaschen, mit Aether die in ätherischen Lösungen, in der Mischung von Naphtol und Campher und in Jodoform- und Jodolpulver behandelten.

Da wir nicht beabsichtigten, eine allgemeine Untersuchung über Desinfectionsmittel anzustellen, sondern nur zu erörtern, welche Stoffe im Stande sind, die Tetanussporen in hinreichend kurzer Zeit zu tödten, um praktisch brauchbar zu sein, haben wir uns nicht damit beschäftigt, nachzuforschen, wie lange Zeit über 24 Stunden hinaus die oben angeführten Substanzen dazu nöthig hätten. Wir wollen hier nur erwähnen, dass wir Culturen von Tetanussporen erhalten haben, welche der Wirkung einiger dieser Substanzen länger als 24 Stunden ausgesetzt gewesen waren; sie waren eingetaucht gewesen:

in Borsäurelösung 190 Stunden,
in wässrige und alkoholische Salicylsäurelösung 48 Stunden,
in Jodoformpulver 69 Stunden,
in absoluten Alkohol 150 Stunden,
in Aether 139 Stunden,
in Lösung von Kupfersulfat 72 Stunden,
in Eisenvitriollösung 120 Stunden,
in Jodolpulver 48 Stunden.

Aber nach der Einwirkung einiger von diesen Stoffen (Salicylsäure 48 Stunden, Jodoform 69 Stunden, Kupfervitriol 72 Stunden) erfuhr die Entwicklung der Culturen eine Verzögerung und sie lieferten wenige oder keine Sporen.

Die von uns mit den oben angeführten Stoffen erhaltenen Resultate sind in vollkommener Uebereinstimmung mit denen, welche andere Forscher bei ihren Versuchen mit denselben Substanzen an den Sporen anderer Bacillen erreicht haben, und beweisen von Neuem die unvollkommene Desinfectionskraft gewisser Lösungen, zu denen doch viele Chirurgen noch ein blindes Zutrauen haben. —

Wir wollen jetzt zusehen, welche Substanzen wir brauchbar gefunden haben, um die Tetanussporen in einem kürzeren Zeitraum als 24 Stunden zu tödten.

Wir werden diese Stoffe der Reihe nach anführen, je nach dem Grade ihrer desinficirenden Wirkung auf die Tetanussporen.

Silbernitratlösungen.

Grawitz und de Bary[1]) haben zuerst die mikrobentödtende Wirkung des salpetersauren Silbers in 5proc. Lösung am Staphylococcus pyogenes aureus dargethan.

Diese Thatsache wurde später von Martens[2]) bestätigt, welcher bewies, dass das Silbernitrat auch in ziemlich schwacher Auflösung die pyogenen Kokken in ziemlich kurzer Zeit tödtet, nämlich die 1proc. Lösung in 30 Secunden, die von 1 pro mille in 2 Minuten.

Das antiseptische und desinficirende Vermögen des Silbernitrats auf Sporen erzeugende Bacillen wurde zuerst von Behring[3]) untersucht, welcher fand, dass dasselbe auch in starker Verdünnung wirksam ist, wenn seine Einwirkung nur lange genug dauert.

Aber noch beweiskräftiger sind in dieser Beziehung die im Laboratorium Baumgarten's ausgeführten Untersuchungen des Dr. Jerosch[4]), welcher bewiesen hat, dass das salpetersaure Silber in 1 pro mille Lösung die Eiterkokken in 2—3 Minuten tödtet und die Milzbrandsporen in 5 Minuten, wobei er auf unbestreitbare Weise die starke Desinfectionskraft des Silbernitrats feststellte, eine Desinfectionskraft, welche der der Carbolsäure und anderer Substanzen weit überlegen ist und fast der des Sublimats gleichkommt.

Diese Thatsache wurde auch von Fränkel[5]) bestätigt, welcher in seiner kürzlich erschienenen Arbeit über die Desinfectionskraft der Cresole mittheilt, dass er in vergleichenden Untersuchungen über äusserst widerstandsfähige Milzbrandsporen gefunden hat, dass diese in 20 Minuten von 1 pro mille saurer Sublimatlösung und in 30 Minuten von 1proc. Silbernitratlösung getödtet werden.

Diesen Thatsachen gegenüber war es natürlich, dass wir untersuchten, ob das Silbernitrat auch gegen die Tetanussporen ein so bemerkenswerthes Desinfectionsvermögen besitzt.

Wir bemerken ausdrücklich, dass wir bei unseren Untersuchungen, um mit Sicherheit jede spätere Wirkung des Höllensteins auf die Entwicklung der Culturen auszuschliessen, einige Male die Seiden-

---

1) Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virchow's Archiv. CVIII. Bd. 1. Heft. 1887.

2) Beiträge zur Kenntniss der Antiseptica. Ebenda. CXII. Bd. 2. Heft. 1888.

3) Der antiseptische Werth der Silberlösungen und Behandlung von Milzbrand mit Silberlösungen. Deutsche med. Wochenschr. 1887.

4) Experimentelle Untersuchungen über die desinficirenden Wirkungen von Höllensteinlösungen. Beiträge zur pathol. Anatomie u. s. w. VII. Bd.

5) Die desinficirenden Eigenschaften der Cresole, ein Beitrag zur Desinfectionsfrage. Zeitschr. f. Hygiene. VI. Bd.

streifchen in Chlornatriumlösung gewaschen haben, abgesehen von den Waschungen mit destillirtem Wasser. Doch waren die Resultate in beiden Fällen dieselben.

Diese durchaus constanten Resultate haben uns bewiesen, dass das Silbernitrat, auch in schwachen Lösungen, die Tetanussporen in ziemlich kurzer Zeit tödtet, nämlich in 1 Minute in Lösungen von 1 Proc. und in 5 Minuten in solchen von 1 pro mille, wie man aus folgender Tabelle sieht:

Minuten	60	30	20	15	10	5	1	1	1	1	
											— Steril geblieben.
Silbernitrat 1 Proc.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+ Gewachsen.
" 1 pro mille			—	—	—	—	+*				* Verzögerte Entwicklung.

So stimmen also die von uns erhaltenen Resultate in Betreff der Tetanussporen vollkommen mit denen überein, welche Jerosch bei den Milzbrandsporen gefunden hat, und tragen dazu bei, das Silbernitrat unter die wirksamsten Desinficientien einzureihen.

Sublimat.

Das Sublimat wird seit den klassischen Untersuchungen Koch's[1]), welcher bewies, dass es in Auflösungen von 1 pro mille Milzbrandsporen in wenigen Minuten tödtet, mit gutem Recht als der König der chemischen Desinfectionsmittel betrachtet. Auch ist diese Ueberlegenheit des Sublimats nicht durch die neueren Untersuchungen von Gutmann, Esmarch, Fränkel gemindert worden, welche nachgewiesen haben, dass die Milzbrandsporen nicht immer in so kurzer Zeit durch den Sublimat zerstört werden. Dies hängt nämlich einfach von der jetzt mit Sicherheit festgestellten Thatsache ab, dass die Milzbrandsporen je nach ihrer Herkunft, ihrem Alter und anderen Umständen auffallende Unterschiede in dem Grade ihrer Widerstandskraft gegen physikalische und chemische Desinfectionsmittel darbieten.[2])

Bei unseren Untersuchungen über die Tetanussporen haben wir nicht nur die einfachen, sondern auch die angesäuerten Sublimatlösungen geprüft, welchen seit Laplace[3]) eine grössere Desinfectionskraft zugeschrieben wird, als ersteren. Um sie zu säuren, haben wir uns der Salzsäure des Handels bedient, welche wir im Verhältniss von 0,5—1 Proc. (dem Volumen nach) hinzufügten.

1) Ueber Desinfection. Kaiserliches Gesundheitsamt. I. Bd.

2) Esmarch, Zeitschr. f. Hygiene. V. Bd.

3) Saure Sublimatlösung als desinficirendes Mittel und ihre Verwendung bei Verbandstoffen. Deutsche med. Wochenschrift 1887. Nr. 40. S. 866.

Noch haben wir Folgendes zu bemerken: Geppert[1]) hat kürzlich den Einwurf erhoben, dass Culturen von Mikroorganismen, welche mit diesem Desinfectionsmittel behandelt würden, oft darum steril bleiben, weil einfach kleine Mengen Sublimat mit den Seidenfäden in die Nährflüssigkeit übertragen werden und diese die Entwicklung der Cultur verhindern. Um diesen Fehler zu vermeiden, haben wir in einigen unserer Versuche die in Sublimatlösung eingetaucht gewesenen Seidenstreifchen, ehe wir sie in die Culturflüssigkeit brachten, ebenso wie Geppert mit Schwefelammonium behandelt.

Indessen haben wir auf diese Weise dieselben Resultate erhalten, wie mit den blos mehrmals in destillirtem, sterilisirtem Wasser gewaschenen Seidenstreifen.

Wir geben in folgender Tabelle die von uns mit verschiedenen Sublimatlösungen an Tetanussporen erhaltenen Resultate. Um Raum zu sparen, berichten wir nur über eine einzige Beobachtung für jede von uns studirte Zeitgrenze, bemerken aber, dass wir für viele derselben wiederholte Versuche angestellt haben.

Minuten	1	2	5	10	15	20	25	30	45	60	75	90	120	135	150	180	240
Sublimat 1‰ . .													+	+	+	+*	—
Subl. sauer 1‰ .								+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*	—	
Subl. sauer 2‰ .				+	+	+	+*	+*	+*	+*	+*	+*	+*	–	—		
Sublimat 1% . .	+*	+*	+*	+*	+*	+*	—	—									
Subl. sauer 1% . (Säure 1%) . . .	+*	+*	+*	+*	—												

Als Vervollständigung der eben vorgeführten Tabelle glauben wir eine Eigenschaft der von Tetanussporen aus Sublimatlösung erhaltenen Culturen erwähnen zu müssen, welche sehr wahrscheinlich die Ursache der von uns oft festgestellten Thatsache erklärt, dass nämlich das Sublimat und einige andere Desinfectionsmittel die Tetanussporen für Thiere in kürzerer Zeit unwirksam machen können, als die Zeit, deren sie bedürfen, um dieselben vollständig zu tödten.

Diese Eigenschaft ist schon, wenn auch in ihren leichteren Graden, Denjenigen bekannt, welche sich mit dem Studium des Desinfectionsmittels beschäftigt haben, und besteht darin, dass die Culturen sehr ärmlich bleiben, viele degenerative Formen zeigen, nur wenige oder keine Sporen hervorbringen und, was am bemerkenswerthesten ist, die ersten Zeichen der Entwicklung erst lange Zeit nach der Impfung darbieten. So wuchsen die Culturen von Tetanussporen nach Behandlung mit Sublimatlösungen von 1 Proc. mit einer Verzögerung von

1) Zur Lehre von den Antisepticis. Berliner klin. Wochenschr. 1889. Nr. 36.

7 Tagen, mehr als 1 Monat und gegen 2 Monate, je nachdem sie 1, 5, 10, 15 Minuten mit dieser Lösung in Berührung gewesen waren. Nach 2, 5, 10 Minuten Einwirkung des sauren Sublimats zu 1 Proc. beginnen die Culturen ihre Entwicklung erst 10, 38, 60 Tage nach der Impfung. Ebenso folgt auf 3stündige Einwirkung der Sublimatlösung zu 1 pro mille eine Entwicklungsverzögerung der Culturen bis über 3 Monate hinaus. Nach einer Eintauchung von 30 Minuten, 1 Stunde, 1½ Stunden in saures Sublimat von 2 pro mille entwickeln sich die Culturen erst nach 30, 42, 55 Tagen.

Hier ist noch auf eine Erscheinung aufmerksam zu machen, welche sich von dem unterscheidet, was andere Beobachter an Milzbrandsporen gefunden haben. Bei den Tetanussporen zeigt sich nämlich die Verschiedenheit der Wirkung der sauren und der nicht-sauren Sublimatlösung in der längeren oder kürzeren Verzögerung der Entwicklung der Culturen, während die für vollständige Desinfection nöthige Zeit wenig verschieden ist.

Sublimatlösung 1 pro mille mit Carbolsäure 5 Proc. und Salzsäure 0,5 Proc.

Da es aus den Henle'schen[1]) Untersuchungen bekannt ist, dass eine Mischung mehrerer desinficirender Substanzen eine grössere Desinfectionskraft besitzt, als diejenige, welche die Summe der Kräfte der einzelnen darstellen würde, so haben wir an den Tetanussporen eine Lösung, bestehend aus Sublimat 1 pro mille, Carbolsäure 5 Proc. und Salzsäure 0,5 Proc., versucht und damit folgende Resultate erhalten:

Minuten	1	5	10	15	20	25	30
Sublimat 1‰, Carbolsäure 5%, Salzsäure 0,5%	+*	+*	+*	+*	+*	—	—

Die mit dieser Auflösung während einer geringeren, als zu ihrer Abtödtung nöthigen Zeit behandelten Tetanussporen keimen erst nach einer auffallenden Verzögerung. In der That haben die Culturen, welche wir nach einer Einwirkung obiger Lösung durch 5 und 10 Minuten erhielten, sich erst 21 und 70 Tage nach der Impfung entwickelt und haben viele Degenerationsformen gezeigt.

Creolin 5 Proc.

Das von uns gebrauchte Creolin ist das von Pearson, welches, wie Henle bewiesen hat, kräftiger desinficirt, als das von Art-

1) Ueber das Creolin und seine wirksamen Bestandtheile. Archiv für Hygiene. IX. Bd.

mann. Die Lösungen wurden im Augenblicke des Gebrauchs bereitet.

Stunden	1	3	4	5	17	17
Creolin 5%	+	+	+	–	–	–

Diese unsere Resultate, in Uebereinstimmung mit den von anderen Forschern an anderen Bacterien mit Creolin erhaltenen, bestätigen die Ueberlegenheit der Creolinlösungen bei gleichem Gehalt über die Carbolsäure.

Jodwasser.

Schon die Untersuchungen Koch's haben bewiesen, dass das Jodwasser, ebenso wie das Brom- und Chlorwasser, starkes Desinfectionsvermögen besitzt. Da wir eines von diesen Wässern an den Tetanussporen versuchen wollten, wählten wir Jodwasser, welches wir durch Auflösen metallischen Jods in Wasser in der Wärme bereiteten.

Diese Lösung wurde während ihrer Einwirkung auf die mit Tetanussporen besetzten Seidenstreifen auf 35° C. erhalten, und letztere 2mal mit Alkohol und Aether abgewaschen. Die erhaltenen Resultate sind folgende:

Stunden	5	6	7	24
Jodwasser	+*	–	–	–

Das Jodwasser verdient also eine gewisse Werthschätzung als Zerstörer des Tetanusvirus, und dies um so mehr, als schon nach 5 Stunden seiner Einwirkung die Tetanussporen erst nach bedeutender Verzögerung keimen, nämlich nach 16 Tagen.

Carbolsäure 5 Proc. mit Salzsäure 0,5 Proc.

Da wir schon festgestellt haben, dass einfache Lösungen von krystallisirter Carbolsäure von 5 Proc. die Tetanussporen erst nach langer Zeit tödten, in Uebereinstimmung mit den von Gutmann, Esmarch und Fränkel an Milzbrandsporen erzielten Resultaten, und da Laplace nachgewiesen hat, dass durch Hinzufügung von Schwefelsäure die Lösungen der rohen Carbolsäure viel an Desinfectionskraft gewinnen (was auch neuerlich von Anderen bestätigt wurde), so beschlossen wir, an den Tetanussporen eine mit Salzsäure versetzte Lösung der krystallisirten Carbolsäure zu versuchen. Sie hat uns folgende Resultate ergeben:

Stunden	1	2	2½	3	4	6
Carbolsäure 5% mit Salzsäure 0,5%	+	+	+	+	+	+*

Diese Zahlen beweisen, dass die Carbolsäurelösungen auch (Tetanussporen gegenüber viel an Desinfectionskraft gewinnen, w ihnen eine kleine Menge einer Mineralsäure zugesetzt wird. D während einfache Carbolsäurelösungen von 5 Proc. nach 24 Stun auf Tetanussporen noch gar keine Wirkung geäussert haben, so ha gleich starke Lösungen, wenn sie angesäuert waren, die Tetanusspo nach 8 Stunden vollkommen getödtet und schon nach 6 Stun so weit umgeändert, dass sie, zur Cultur benutzt, erst nach lan Zögerung keimten.

Uebermangansaures Kali.

Wir haben das übermangansaure Kali versucht, weil es Chirurgen ziemlich häufig angewendet wird, besonders zur Desin tion der Schleimhäute. Zuerst haben wir Lösungen von 1 pro m gebraucht, aber da diese, wie wir anderwärts berichtet haben, n einmal nach 24stündiger Einwirkung die Tetanussporen zu töd vermögen, so haben wir dann Lösungen von 1 Proc. angewen deren Desinfectionskraft schon Koch nachgewiesen hat, indem in dieselbe eingebrachte Milzbrandsporen schon nach 1—2 Ta todt fand.

Die von uns erhaltenen Resultate finden sich in der folgen Tabelle:

Stunden	5	8	10	17	24	70
Uebermangansaures Kali 1% ...	+	+*	—	—	—	—

Das übermangansaure Kali zu 1 Proc. ist also auch für Tetai sporen ein mittelmässiges Desinficiens. Ausserdem glauben wir, d es in so starker Lösung selten praktische Anwendung finden wird

---

Wie schon oben angedeutet, haben wir unsere Versuche über Desinfectionsmittel des Tetanus nicht nur mit Culturen, sondern a mit Impfungen an Thieren ausgeführt.

Mit denjenigen Substanzen jedoch, welche sich bei unseren (turversuchen selbst nach 24stündiger Einwirkung auf Tetanusspo als unwirksam erwiesen hatten, schien es uns überflüssig, weit Experimente anzustellen.

Nur mit einem von ihnen haben wir eine Ausnahme gema nämlich mit dem Jodoform, und zwar einestheils wegen der einigen Autoren geäusserten Meinung, das Jodoform könne

Desinficiens im thierischen Organismus wirken, selbst wenn es bei den Versuchen *in vitro* sich nicht als solches zeigte, und anderentheils, um die mit dieser Substanz erhaltenen Resultate von Sormani, sowie unsere eigenen oben angegeben einer Controle durch das Experiment zu unterwerfen.

Unsere Versuche mit dem Jodoform wurden so ausgeführt, dass wir Kaninchen bald 2—3 Tropfen einer alten Tetanuscultur, welche mit 1 g Jodoformpulver innig gemischt waren, bald eines der gewöhnlichen Seidenstreifchen mit Tetanussporen, ringsherum in Jodoformpulver (ebenfalls 1 g betragend) gehüllt, unter die Haut brachten.

Alle die von uns auf die eine oder andere Weise angestellten Versuche endigten nach kurzer Zeit mit dem Tode der Thiere an klassischem acutem Tetanus, wie es die beiden Experimente beweisen können, welche wir hier als Beispiele anführen wollen.

Versuch 1. Am 21. Januar 1890 3 Uhr Nachmittags. Mittelgrosses Kaninchen. In eine Unterhauttasche am Rücken wird der ausgefaserte Theil eines Seidenstreifchens eingebracht, welches in eine sporenhaltige Cultur von Tetanusbacillen eingetaucht und dann getrocknet worden war. Rings um das Streifchen wird 1 g Jodoform Pulver angebracht. Die Hautwunde wird mit einigen Nähten geschlossen.

Am 22. Jan. 4 Uhr Nachmittags. Das Thier zeigt schon einen leichten Pleurosthotonus.

Am 23. Jan. Morgens. Sehr deutlich ausgesprochener Pleurosthotonus.

Am 24. Jan. Morgens. Pleurosthotonus, Steifheit des ganzen Hintertheils, sehr vermehrte Reflexerregbarkeit, bei jeder Erregung klonische Krämpfe der Hintergliedmassen.

Am 24. Jan. 3 Uhr Nachmittags. Das Thier liegt auf der Erde mit ausgestreckten steifen Beinen und starkem Opisthotonus. Bei jedem Geräusch und jeder Berührung wird es von allgemeinen klonischen Krämpfen befallen.

Am 24. Jan. 8 Uhr Abends Tod.

Bei der Section findet sich nichts weiter als Ausdehnung der Blase durch Urin. Das Seidenstreifchen mit Tetanussporen ist noch ganz von Jodoform umgeben.

Versuch 2. Am 8. Februar 1890. Grosses, graues Kaninchen. In eine Unterhauttasche am Rücken wird 1 g Jodoformpulver eingebracht, mit welchem vorher 3 Tropfen einer alten Cultur des Tetanusbacillus innig vermischt worden waren.

Am 9. Febr. 6 Uhr Abends. Das Thier zeigt schon Pleurosthotonus.

Am 10. Febr. Morgens. Alle Gliedmassen steif, Convulsionen bei jeder Erregung.

Am 10. Febr. Nachmittags. Das Thier liegt auf der Erde; alle seine Gliedmassen sind steif; Pleurosthotonus und Opisthotonus; bei jedem leichten Geräusch verfällt es in allgemeine Convulsionen.

Am 10. Febr. 7 Uhr Abends Tod.
Autopsie negativ, nur Harnblase ausgedehnt.

Wir haben mit denjenigen Substanzen, welche sich bei Culture als kräftige Tetanus-Desinfectionsmittel erwiesen hatten, viele Ve suche an Thieren ausgeführt. Die bei diesen Experimenten erhaltene Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Minuten													Stunden							
	1	1	1	1	2	2	5	5	5	10	15	20	30	1	$1^1/_2$	2	$2^1/_2$	3	4	5	6
Silbernitrat 1% . .	–	–	–	–																	
Silbernitrat 1‰ . .				=			–	–	–												
Sublimat sauer 1%					+	+	=	=	=	–											
Sublimat 1‰, Phenol 5% u. Salzsäure 0,5%							+	+	+	–											
Sublimat 1% . . .							+	+	+	+	=	=									
Sublimat sauer 2‰											=	–	–	–							
Sublimat sauer 1‰													+	–	–						
Sublimat 1‰ . . .														+	–	–					
Creolin 5%																		=	–	–	
Jodwasser																			=		–
Phenol sauer 5% . .																+	+	+	+	+	+
Controlbeobachtungen	+	+	+																		

Erklärung der Tabelle: — keine Symptome, = örtliche tetanische Syı ptome, + Tetanus und Tod.

Bei den Thierversuchen haben wir gesehen, dass je nach d Dauer der Einwirkung der Desinfectionsmittel auf die Tetanusspor diese bald bei den Thieren gar kein Krankheitssymptom hervo bringen, bald nur Abmagerung mit örtlichen, auf den geimpften Th beschränkten tetanischen Erscheinungen erzeugen, welche nach kürzer oder längerer Zeit zurückgehen, bald aber auch allgemeine tetanisc Phänomene veranlassen, welche das Thier schnell zum Tode führe

Was die örtlichen Erscheinungen betrifft, welche man in einig Fällen durch Tetanussporen erhält, welche mit gewissen Desinficie tien behandelt worden sind, so können diese von sehr verschied ner Dauer und Stärke sein.

Während zum Beispiel bei Thieren, welche mit Tetanusspor geimpft worden waren, die 6 Stunden lang in der sauren Lösu von Carbolsäure zu 5 Proc. gelegen hatten, die örtlichen Sympton nicht länger als 6—7 Tage dauerten und nur in mässiger Contracti des geimpften Beines bestanden, welches sich auch reizbarer zeig und beim Laufen ein wenig hinter dem entsprechend gegenübe liegenden Beine zurückblieb, so wurde dagegen bei anderen Thiere wie z. B. bei denen, welche mit Tetanussporen geimpft wurden, d

15—20 Minuten der Wirkung einer Sublimatlösung von 1 Proc. ausgesetzt gewesen waren, das geimpfte Bein vollständig steif nach hinten gestreckt und blieb in diesem Zustande nicht weniger als 30—40 Tage lang.

Wenn wir also die Resultate der Culturen mit denen der Thierversuche vergleichen, so finden wir, dass einige Substanzen die Tetanussporen für Thiere ganz unschädlich machen in kürzerer Zeit, als Culturversuche erfordern, um die Lebenskraft dieser Sporen ganz zu vernichten. Diese Erscheinung tritt bei allen Sublimatlösungen zu 1 pro mille und bei Creolinlösungen zu 5 Proc. auf, während bei Silbernitrat zu 1 Proc. und 1 pro mille, für Phenol in saurer Lösung zu 5 Proc., bei Jodwasser und Sublimat zu 1 Proc. die Resultate der Impfungen an Thieren mit denen der Culturen vollkommen übereinstimmen.

Aber sowohl diese, als jene Lösungen geben Anlass zu einer sehr interessanten Erscheinung, auf welche wir schon oben hingewiesen haben: ehe sie nämlich das tetanische Virus für Thiere ganz unschädlich machen, verändern sie es in der Art, dass dasselbe nur noch örtliche und vorübergehende Erscheinungen hervorruft. So sind z. B. die Sporen des Tetanus nicht nur nach 20, sondern schon nach 15 Minuten langer Eintauchung in Sublimat von 1 Proc. nicht mehr kräftig genug, um Thiere zu tödten.

Diese Erscheinung, glauben wir, rührt mehr einfach von einer Veränderung der Vegetationskraft, als von einer Abschwächung des Tetanusvirus her.

In der That tödtet eine Cultur unter Wasserstoff in Blutserum (nicht in Fleischbrühe, welche schon für sich allein das Tetanusvirus schwächt), welche sich mit Verzögerung von mehr als 1 Monat aus Tetanussporen entwickelt hat, die 20 Minuten lang in Sublimatlösung von 1 Proc. eingetaucht gewesen waren, wenn sie in kleiner Menge unter die Haut eines Kaninchens gespritzt wird, dieses in kurzer Zeit unter den Erscheinungen des acuten Tetanus, während die Sporen, von welchen diese Cultur abstammte, bei Thieren nichts weiter hervorbringen konnten, als leichte und vorübergehende örtliche Symptome.

Eine andere Thatsache fällt in die Augen, wenn man die Tabelle der Thierversuche mit der der Culturen vergleicht, nämlich dass bei ersteren die Nützlichkeit der Hinzufügung von Säure zu den Sublimatlösungen noch auffallender wird.

In der That sind die für die Culturen und für die Thierversuche bei den verschiedenen Desinfectionsmitteln festgesetzten Grenzen folgende:

	Thierversuche	Culturen
[illegible]	[illegible] Min.	1 Min.
[illegible]	[illegible] „	5 „
Sublimat sauer [illegible]	[illegible] „	15 „
Sublimat [illegible]	[illegible] „	25 „
Sublimat sauer [illegible]	[illegible] „	2½ Stunden
Sublimat [illegible]	[illegible] „	25 Min.
Sublimat sauer [illegible]	1 Stunde	3 Stunden
Sublimat [illegible]	[illegible] Stunden	4 „
Creolin 5%	4 „	5 „
[illegible]wasser	[illegible] „	6 „
Phenol sauer [illegible]	[illegible] „	8 „

Wenn wir jetzt im Allgemeinen die Widerstandskraft der Tetanussporen, wie aus unseren Untersuchungen folgt, mit der der Milzbrandsporen vergleichen, mit den am meisten widerstandsfähigen, so finden wir, dass die Tetanussporen Sublimat besser und salpetersaurem Silber schlechter widerstehen. Denn während unsere Tetanussporen durch Sublimatlösungen von 1 pro mille erst nach 3 Stunden, von Silbernitratlösungen zu 1 Proc. schon in 1 Minute getödtet wurden, so vernichten diese beiden Lösungen die widerstandsfähigsten Milzbrandsporen nach 30 Minuten.

Bemerkenswerthe Unterschiede zeigen sich auch zwischen unseren Resultaten und den von anderen Beobachtern erhaltenen bei Versuchen über die Widerstandsfähigkeit von Tetanussporen.

Unser Bacillus widersteht nämlich dem Phenol und Sublimat viel länger, als der von Kitasato untersuchte, gegen welchen ausserdem die sauren Sublimat- und Phenollösungen im Vergleich mit den einfachen viel wirksamer sind, als gegen den unserigen, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist:

	Kitasato's Tetanusbacillus getödtet nach	Unser Tetanusbacillus getödtet nach	
		in Culturen	in Thierversuchen
Phenol 5%	15 Stunden	über 24 St.	
Saures Phenol 5%	2 „	8 St.	7 St.
Sublimat 1‰	8	3 St.	1½ St.
Sublimat sauer 1‰	30 Min.	3 St.	1 St.

Wir können nicht entscheiden, ob diese Thatsachen einfach der Ausdruck eines Rassenunterschiedes sind, oder ob sie vielmehr für eine Speciesdifferenz zwischen beiden Bacillen sprechen, welche sich auch noch durch andere biologische Eigenschaften unterscheiden, wie wir anderwärts nachgewiesen haben.

Noch grösser ist der Unterschied zwischen unseren Resultaten und denen Sormani's.

Während in unseren Versuchen das Jodoform sich gegen die Tetanussporen selbst nach mehr als 24stündiger Einwirkung als unwirksam erwiesen hat, erscheint diese Substanz dagegen in denen Sormani's als das mächtigste Desinficiens, als das wahre Specificum des Tetanusvirus, und während nach unseren Resultaten der Sublimat unter den Desinfectionsmitteln der Tetanussporen eine der ersten Stellen einnimmt und sogleich auf den Höllenstein folgt, sollen dagegen nach Sormani's Versuchen die Tetanussporen durch Sublimatlösungen von 2 pro mille nicht getödtet werden, nicht einmal nach 24stündiger Berührung, sondern nur ihr pathogenes Vermögen einbüssen.

Während endlich Sormani das übermangansaure Kali zu 1 Proc. sowohl bei Culturen, als bei Thierversuchen auch nach einer Einwirkung von 24 Stunden für unwirksam befunden hat, haben wir uns überzeugt, dass diese Lösung auf die Lebensfähigkeit der Tetanussporen in ziemlich kurzer Zeit, nämlich nach 10 Stunden wirkt.

Von den physikalischen Agentien haben wir nur Wärme und Licht untersucht.

Wärme.

Wir haben schon in einer anderen Arbeit[1]) berichtet, dass die Sporen unseres Tetanusbacillus ebenso wie die Kitasato's 1 Stunde lang einer Temperatur von 80° C. im Wasserbade widerstehen und binnen 5 Minuten durch Wasserdampf von 100° C. getödtet werden.

Bei der Wiederaufnahme dieser Untersuchungen haben wir das Minimum der Zeit genauer bestimmen können, welches nöthig ist, um Tetanussporen bei feuchter und trockener Wärme zu vernichten.

Bei diesen Versuchen wurden die Tetanusseidenstreifchen einzeln in ein genau gleich grosses Stückchen sterilisirtes Filtrirpapier eingeschlagen. Diese wurden entweder direct in die Luftsterilisationskammer gelegt oder in dem Dampfkochtopf aufgehängt, jedes in ein mit einem langen Faden versehenes Gazesäckchen eingeschlossen, so dass jedes einzelne Säckchen mit Leichtigkeit und Genauigkeit zu der bestimmten Zeit der Wirkung des Wasserdampfs entzogen werden konnte.

Auf diese Weise haben wir die in der fogenden Tabelle verzeichneten Resultate erhalten:

1) Tizzoni, Cattani und Baquis l. c.

Minuten	1	2	2	3	4	5	6	8	10	20
Wasserdampf von 100° C.	—	—	—	—	—	—				
Trockene Hitze von 150° C.						+	+	+	+	+

Licht.

Da es aus den Untersuchungen von Arloing, Duclau[x], Strauss und Panzini bekannt ist, dass die Milzbrandsporen, we[nn] sie dem directen Sonnenlichte ausgesetzt werden, nach ziemlich kur[zer] Zeit ihre Keimkraft verlieren, so wollten wir den Einfluss der Sonn[en]strahlen auf Tetanussporen prüfen, sowohl wenn diese sich in b[ald] mehr, bald weniger durchsichtigen Flüssigkeiten befanden, als a[uch] wenn sie an Seidenfäden angetrocknet waren.

Um den Einfluss der Wärmestrahlen auszuschliessen, wurde [das] Glasgefäss, welches die Culturen oder die Seidenfäden enthielt, in [ein] anderes, viel grösseres und mit Wasser gefülltes Glasgefäss gest[ellt].

Bei diesen Versuchen haben wir vor Allem festgestellt, dass in we[nig] durchsichtigen Medien, wie z. B. in geronnenem Blutserum, welc[hes] durch die Tetanusbacillen nur unvollkommen verflüssigt worden ist, [die] Wirkung der Sonnenstrahlen selbst nach ziemlich langer Zeit nicht f[ühl]bar wird. Als Beispiel möge das hier angeführte Experiment dien[en].

Eine Tetanuscultur in unter Stickstoff erstarrtem Serum, wel[che] am [illegible]. Nov. 1889 inoculirt war, wird am 18. Nov. geöffnet und sogle[ich] an einem nach Nordost gerichteten Fenster ins Licht gebracht.

Am [illegible]. April 1890, also gegen [illegible] Monat nachdem diese Cul[tur] dem Lichte ausgesetzt worden war, entnahm man von ihr ungef[ähr] [illegible] ccm und injicirte ihn in den rechten Schenkel eines grossen weis[sen] Kaninchens.

Am Morgen des 2. Tags nach der Inoculation ist das injic[irte] Bein schon ganz steif, gestreckt und stark nach hinten gericht[et], das Thier wird von allgemeinem Zittern befallen, wenn man es n[ur] [illegible] zwingt oder berührt.

Am [illegible]. April Morgens stirbt das Thier unter Convulsionen u[nd] allen Symptomen des experimentellen Tetanus.

Dagegen entfaltet das Sonnenlicht seine ganze desinficirende Kr[aft] gegen Tetanussporen, welche in einer gut durchsichtigen Flüssigk[eit] wie Gelatine, enthalten sind, und zwar um so schneller, wenn [die] Cultur nicht unter einem indifferenten Gas gehalten, sondern der frei[en] Berührung des atmosphärischen Sauerstoffs ausgesetzt wird.

Zum Beweis führen wir folgende Versuche an.

Versuch [illegible]. Am [illegible]. April 1890 injiciren wir unter die Haut [illegible] linken Hinterschenkels eines starken weissen Kaninchens ungefähr [illegible] c[cm]

einer Tetanuscultur in Gelatine unter Wasserstoff, welche am 21. October 1889 inoculirt und niemals geöffnet worden war. Diese Cultur war seit Mitte November in dem gewöhnlichen nach Nordost gerichteten Fenster dem Licht ausgesetzt gewesen.

Am Tage nach der Operation zeigt das Thier vermehrte Erregbarkeit an dem betreffenden Bein, und nach 2 Tagen erscheinen die ersten Symptome des Tetanus, welche sich langsam gradweise verallgemeinern, bis das Thier am 17. April stirbt, also 7 Tage nach der Injection.

Versuch 2. Einem grossen Kaninchen wird am 15. Mai 1890 um 11 Uhr Vormittags unter die Haut des linken Hinterschenkels $^1/_2$ ccm der am 10. April zu dem soeben beschriebenen Experimente geöffneten Cultur eingespritzt, welche seitdem immer im Licht und in Berührung mit dem atmosphärischen Sauerstoff geblieben ist.

Dieses Thier hat von der Inoculation keine Folgen verspürt, sondern hat fortgefahren, nach und nach an Gewicht zuzunehmen.

Die Uebertragungen auf Gelatine unter Wasserstoff aus der Cultur, welche zu diesen Versuchen gedient hatte, blieben alle steril.

Versuch 3. Einem starken hasengrauen Kaninchen wird am 20. November 1889 $^1/_2$ ccm einer Gelatinecultur unter Wasserstoff injicirt, welche am 26. October 1889 inoculirt, am 10. November geöffnet und sogleich an das Licht gebracht worden war, wie die früher versuchten Culturen.

Das Thier stirbt unter sehr acuten Erscheinungen des Tetanus nach 36 Stunden.

Versuch 4. Am 28. März 1890 wird ein anderes Thier mit derselben Cultur, welche zum vorigen Experiment gedient und seitdem immer im Lichte gestanden hatte, geimpft.

Am 1. April zeigt das Thier ein wenig Steifheit im geimpften Bein, aber diese Steifheit verschwindet bald wieder und das Kaninchen kehrt zum normalen Zustand zurück.

Auch die Uebertragungen aus dieser Cultur blieben steril, zum Beweis, dass dieselbe abgestorben war.

Aus diesen unseren Untersuchungen ergiebt sich also in unzweifelhafter Weise, dass langdauernde Einwirkung des Sonnenlichts nicht nur die Tetanusculturen in durchsichtigen Medien tödtet, sondern auch die toxische Substanz, welche sie entfalten, unwirksam macht. Denn sonst hätten diese Culturen in der Dosis, in der sie den Thieren eingespritzt wurden, dieselben an Tetanus durch Intoxication tödten müssen, wie wir in einer anderen Reihe specieller Untersuchungen festgestellt haben, welche wir in einer anderen Arbeit vortragen werden.

Ferner folgt daraus, dass unter sonst gleichen Verhältnissen diese Wirkung schneller erreicht wird, wenn zu der Einwirkung des Sonnenlichts noch die des Sauerstoffs hinzutritt.

Dass es sich in diesen Fällen wirklich um Summirung der Wirkung handelt, geht aus der Thatsache hervor, dass vor Licht ge-

schützte Culturen, auch wenn sie sehr lange Zeit mit der Luft Berührung gestanden haben, immer bei Thieren höchst acute Tetar symptome erzeugen.

Endlich haben wir festgestellt, dass auf Seidenstreifen au trocknete Tetanussporen auch in sehr langer Zeit nicht unter Einwirkung des Sonnenlichts leiden.

So sterben alle mit Tetanussporen (welche auf Seidenstreifc aufgetrocknet und 3 1/2 Monate lang den Sonnenstrahlen ausgesetzt wesen waren — nämlich vom 1. April bis Mitte Juni) geimpften Th an Tetanus in derselben Zeit, wie Controlthiere, welche mit gleicl aber im Dunkeln aufbewahrten Seidenstreifchen geimpft worden wa

Wenn wir nun aus den Resultaten unserer Untersuchungen p tische Folgerungen ziehen wollen, so müssen wir vor Allem beto dass, wenn wir bei dieser Infectionskrankheit die Wirksamkeit präventiven Desinfection zugeben können, wir eine erst nach dem bruch des Tetanus ausgeführte Desinfection nicht für erfolgreich hal denn unsere Versuche haben uns bewiesen, dass in diesem Falle n einmal die Amputation des verletzten Theils Hülfe bringt. Diese T sache haben uns unsere Experimente erklärt, indem sie uns bewie dass, wenn die ersten Symptome des Tetanus auftreten, der Orga mus schon jene kleine Menge toxischer Substanz absorbirt hat, wel dann für sich allein, auch ohne weitere Entwicklung von Teta bacillen, genügt, den Tod der Thiere herbeizuführen.

Auf jeden Fall glauben wir zur prophylaktischen Desinfec des Tetanus das salpetersaure Silber empfehlen zu müssen, wenn dächtige Wunden, also mit Erde beschmutzte oder durch Eindrin von Fremdkörpern complicirte, vorhanden sind, und sowohl für weitere Behandlung, als für die Desinfection der Hände des Chirur die aus Sublimat 1 pro mille, Phenol 5 Proc. und Salzsäure 0,5 P bestehende Mischung. Diese ist sicher einfachen Sublimatlösung sauer oder nicht, vorzuziehen, sowohl denen von gleichem Geh welche viel weniger wirksam sind, als auch denen von stärker Gehalt. Denn wenn diese auch ebenso wirksam sind, so sind doch nicht ebenso unschädlich, weder für die Hände des Chirurg noch für Wunden.

Zur Sterilisation des Verbandmaterials endlich können wir nic Besseres empfehlen, als den Gebrauch des Wasserdampfes 100° C., welcher schon jetzt als das sicherste und billigste Desinf tionsmittel angesehen wird und die Tetanussporen in sehr kur Zeit zu tödten vermag.

Bologna, am 30. Juni 1890.

IV.

Aus dem pathologischen Laboratorium der k. Universität Warschau.

Hämometrische Studien.[1]

Von

Dr. med. J. Raum.

Die bei Thieren artificiell erzeugten Veränderungen in der Zusammensetzung der Organe und Gewebe sind zu wiederholten Malen Gegenstand sorgfältiger Untersuchungen gewesen. Bei denselben hatten aber die Forscher vorwiegend mit diesen oder jenen terminalen Zuständen zu thun, was angesichts des bedeutenden Aufwandes an Zeit und an Versuchsmaterial, welcher zum Verfolgen der Störungen in Organen und Geweben durch alle Lebensperioden des in pathologische Verhältnisse versetzten Thieres erforderlich ist, sich leicht begreifen lässt. Uebrigens erweist sich solch ein allseitiges Studium der Veränderungen mancher Organe an einem und demselben Thiere in vielen Fällen gradezu als unmöglich. Zur Zahl der wenigen Ausnahmen von dieser allgemeinen Regel kann die Untersuchung des Blutes gerechnet werden. Manche Eigenschaften des Blutes können wir schon beim Analysiren recht geringer Portionen desselben feststellen, deren Gewinnung mit keinen Schwierigkeiten verknüpft ist und weder auf das Allgemeinbefinden des Thieres einwirkt, noch die Eigenschaften des Blutes selbst merklich beeinflusst. Selbstverständlich wird zu einer erschöpfenden Untersuchung des Blutes auch eine grössere Menge desselben nothwendig sein, so dass wir mitunter auf ein Zusammenstellen der an mehreren Thieren gewonnenen Resultate angewiesen sein werden. Demnach erweist sich selbst diese exceptionelle Stellung des Blutes als eine nur relativ günstige.

---

1) Da es nicht in meiner Absicht liegt, eine monographische Darstellung der von mir im Nachstehenden berührten Fragen zu liefern, so verzichte ich auf eine Zusammenstellung und ausführliche Besprechung der bezüglichen Literatur. Es sei nur hervorgehoben, dass für die Beurtheilung der von mir untersuchten Zustände besonders wichtig die Untersuchungen von: Subbotin, Leichtenstern, Welischanin, Lukjanow, Groll (Hermann), Schindelka, Morgenstern, Laker, Kisch, Mikulicz, Luciani u. A. sind.

Von den angeführten und nachfolgenden Erwägungen ausgehend, hat mich Herr Prof. S. M. Lukjanow zur Unternehmung einer Serie von Versuchen an Kaninchen und Hunden angeregt, um an der Hand möglichst zahlreicher, Tag für Tag zu wiederholender Bestimmungen die Schwankungen der Färbekraft des Blutes während verschiedener Perioden absoluter Carenz zu bestimmen. Diese Frage in erster Linie in Angriff zu nehmen war mit Rücksicht auf die grosse allgemein-pathologische Bedeutung der Inanitionszustände geboten. Auch sind, wie bekannt, die Untersuchungen, welche den in Rede stehenden Gegenstand betreffen, keineswegs zahlreich und selbst die vorhandenen Arbeiten berichten über Bestimmungen, die weder oft genug, noch hinreichend systematisch ausgeführt wurden.

Zur Bestimmung der Färbekraft des Blutes bediente ich mich des Fleischl'schen Hämometers, unter Beobachtung aller derjenigen Cautelen, welche sowohl vom Erfinder selbst, als auch von Denjenigen, welche diesen Apparat ebenfalls benutzten, angegeben wurden. Nur Folgendes sei hinzugefügt. Die Bestimmungen müssen stets von einer und derselben Person gemacht werden, da die von verschiedenen Beobachtern ausgeführten Bestimmungen einer und derselben Blutprobe nach beiden Richtungen hin ziemlich stark differiren können; aus demselben Grunde soll stets ein und dasselbe Auge benutzt werden. Die Erinnerung an die am Vortage erhaltenen Zahlen ist auch nicht ohne Einfluss auf die jedesmalige Abschätzung der Farbenintensität. Dieser letzte Uebelstand ist aber von keiner allzugrossen Bedeutung, wenn an einem Tage mehrere Thiere (wie das bei mir der Fall war) untersucht werden.

Es liegt mir fern, den mit Hülfe des genannten Apparates gemachten Bestimmungen absoluten Werth zuzuschreiben, da die Kritik der colorimetrischen Untersuchungen des Blutes bereits zur Genüge alle diejenigen Fehler enthüllt hat, zu welchen dergleichen Bestimmungen führen können. Nichtsdestoweniger bin ich geneigt, zu behaupten, dass für die vergleichende Abschätzung der Schwankungen, welche die Färbekraft des Blutes erfährt, der Fleischl'sche Apparat ausreichend ist; nur ist dabei die stäte Vornahme der Bestimmungen unter gleichen Bedingungen und eine grosse Zahl der Einzelmessungen unentbehrlich. Verfügt man über reichliches Material, so kann man sich in der That leicht überzeugen, dass es möglich ist, mittelst des genannten Apparates den allgemeinen Charakter der Veränderungen, welche das Blut in diesem oder jenem pathologischen Zustande darbietet, wahrzunehmen.

In Bezug auf die Technik der Blutentnahme sei bemerkt, dass

ich die Blutproben mittelst Einstich aus den Oberlippen der Versuchsthiere gewann, und zwar stets unter peinlicher Vermeidung früherer Einstiche und ohne jeglichen Druck auf die Stichwunde. Wie es auch zu erwarten war, blieben die Lippen während der Versuche bei allen Thieren reactionslos.

Ausser den hämometrischen Bestimmungen habe ich auch das Körpergewicht, die Temperatur und das Allgemeinbefinden der Thiere in den Kreis meiner Beobachtungen hereingezogen. — Mit Rücksicht auf gewisse Literaturangaben habe ich ausser den Versuchen an hungernden Thieren noch einige an Thieren angestellt, welche anderen Eingriffen unterworfen wurden: hierher gehören die Bestimmungen der Färbekraft des Blutes bei Thieren, denen ein grösserer oder geringerer Theil der Körperoberfläche mit indifferenter Masse bestrichen wurde, u. s. w.

Alle von mir gesammelten Data werden im Nachstehenden in Form einer Tabelle wiedergegeben, welche nur aus Mittelzahlen besteht. In der 1. Rubrik derselben ist die Nummer des Versuchsthieres und sein Geschlecht angegeben, die 2. enthält die Zahl der Tage, während welcher die Thiere beobachtet wurden, in der 3. ist die Zahl der ausgeführten Bestimmungen verzeichnet, in der 4. sind die Mittelwerthe fürs Gewicht, in der 5. und der 6. Gewichtszunahme, resp. Gewichtsverlust in Procenten des Anfangsgewichts und in der 7. und 8. Maximal- und Minimalgewichte gruppirt. Die Rubrik 9 enthält Mittelzahlen für Temperaturwerthe, 10 Mittel aus hämometrischen Bestimmungen und 11 und 12 Maxima, resp. Minima derselben. In der Rubrik 13 sind Bemerkungen eingetragen über Bedingungen, unter welchen sich die Versuchsthiere zur Zeit befanden. — Was die Reihenfolge der Versuche anbetrifft, so lege ich in erster Linie die für Kaninchen ermittelten Zahlen vor und in zweiter diejenigen, welche an Hunden festgestellt wurden; innerhalb einer jeden der erwähnten Kategorien habe ich mich nicht an die chronologische Reihenfolge der Versuche gehalten, sondern mich nach der inneren Bedeutung derselben gerichtet, so dass am Anfange diejenigen Versuche angeführt werden, welche nur zur Feststellung der Norm dienten, und erst darauf Versuche mit dem Hungern u. s. w. Uebrigens werde ich noch Gelegenheit nehmen, verschiedene Nebenumstände, welche den Verlauf der Versuche complicirten (Schwangerschaft u. s. w.), zu besprechen.

Folgendes ist das ganze von mir gesammelte Material:

I. Kaninchen.

Nr. d. Versuchsreihe u. das Geschlecht	Dauer der Beobachtungszeit in Tagen	Zahl der Bestimmungen	Mittel für Gewicht	Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	Gewichtsverlust in % des Anfangsgewichts	Maximum	Minimum	Mittel für Temperatur	Mittel für Hämoglobin	Maximum	Minimum	Bemerkungen
1. ♀	16	16	1282	6,4	—	1390	1213	38,9	69	75	67	Normale Bedingungen.
2. ♀	99	78	1432	44,0	—	1795	1000	39,5	57	70	40	Normale Bedingungen.
3. ♀	99	65	2034	—	—	2200	1547	39,5	55	68	45	Am 25. Beobachtungstage wirft das Thier Junge, sonst normale Lebensbedingungen.
	10	9	1406	—	35,2	1821	1181	38,4	72	79	62	Absolute Carenz.
	20	16	1472	47,2	—	1646	1315	39,0	57	75	45	Restitutionszeit.
	7	7	1366	—	28,5	1623	1160	38,5	65	73	52	Absolute Carenz.
	5	5	1513	28,0	—	1610	1400	39,2	56	62	52	Restitutionszeit.
	6	6	1289	—	35,8	1610	998	38,0	59	62	57	Absolute Carenz, welche mit dem Tode endet.
4. ♀	23	19	2160	—	—	2284	1788	38,9	67	75	60	Am 17. Beobachtungstage wirft das Thier Junge, sonst normale Lebensbedingungen.
	7	7	1758	—	18,2	1903	1587	38,7	75	83	64	Absolute Carenz.
	7	7	1975	21,4	—	2150	1813	39,3	65	75	61	Restitutionszeit.
	7	7	1691	—	22,2	1798	1571	38,7	77	82	70	Absolute Carenz.
	21	19	1931	26,1	—	2127	1805	39,2	69	73	64	Restitutionszeit.
	26	26	1421	—	49,9	2026	1065	38,3	84	95	72	Absolute Carenz, welche mit dem Tode endet.
5. ♀	49	47	1412	—	—	1633	1115	39,3	65	76	58	Am 24. Beobachtungstage wirft das Thier Junge, sonst normale Lebensbedingungen.
	9	9	1119	—	31,1	1344	850	37,7	72	51	85	Absolute Carenz, welche mit dem Tode endet.
6. ♂	6	6	2143	1,1	—	2188	2108	39,2	72	75	71	Normale Bedingungen.
	14	14	1678	—	56,2	2030	1229	37,9	84	99	76	Absolute Carenz, welche bis zum Tode des Thieres dauerte.

												mit dem Tode des Thieres endet.
8. ♀	6	6	2231	—	1,4	2276	2178	39,0	76	78	75	Normale Bedingungen.
	6	6	1787	—	35,3	2100	1409	37,6	79	84	72	Am 4. Tage absoluter Carenz wirft das Thier Junge. Tod.
9. ♀	16	9	1521	4,1	—	1625	1460	39,3	56	65	50	Normale Bedingungen.
	12	10	1176	—	41,8	1472	887	37,9	66	73	61	Absolute Carenz.
10. ♂	8	8	2271	0,9	—	2176	2095	38,9	61	62	61	Normale Lebensbedingungen.
	7	7	1770	—	29,4	1987	1537	38,4	72	76	67	Absolute Carenz.
	11	7	1871	4,9	—	1950	1795	39,3	60	62	55	Normale Bedingungen.
	6	6	1613	—	26,5	1818	1407	38,3	72	76	67	Absolute Carenz.
	5	5	1815	14,8	—	1930	1645	39,4	62	69	60	Normale Bedingungen.
	7	7	1535	—	30,8	1706	1335	38,5	69	75	65	Absolute Carenz.
	21	19	1836	24,1	—	2032	1542	39,2	58	68	54	Normale Bedingungen.
	10	10	1478	—	44,8	1817	1122	38,1	86	88	66	Absolute Carenz bis zum Tode.
11. ♂	39	15	1408	8,6	—	1493	1363	39,4	64	72	55	Normale Bedingungen.
	9	9	1136	—	40,5	1365	888	38,1	81	90	68	Absolute Carenz bis zum Tode.
12. ♂	18	15	1706	10,7	—	1812	1573	39,0	50	60	45	Normale Lebensbedingungen. Am letzten Beobachtungstage beiderseitige Castration.
	87	62	1895	10,8	—	2222	1695	39,5	53	65	38	Normale Bedingungen.
	11	9	1500	—	30,2	1836	1326	38,0	77	84	65	Absolute Carenz.
	15	14	1245	—	28,0	1447	1035	37,9	74	78	69	Das Thier ist krank. Es hat Proctitis, frisst nicht. Tod.
13. ♀	107	71	1819	—	25,1	2150	1440	39,6	53	75	38	Normale Lebensbedingungen. Etwa um den 30. Beobachtungstag erkrankt das Thier an Bronchopneumonie.
	3	3	1281	—	17,5	1372	1171	38,0	51	53	48	Absolute Carenz. Tod.

	Thierversuche	Culturen
Silbernitrat 1%	1 Min.	1 Min.
Silbernitrat 1‰	5 "	5 "
Sublimat sauer 1%	10 "	15 "
Sublimat 1‰, Phenol 5%, Salzsäure 0,5%	10 "	25 "
Sublimat sauer 2‰	20 "	2½ Stunden
Sublimat 1%	25 "	25 Min.
Sublimat sauer 1‰	1 Stunde	3 Stunden
Sublimat 1‰	1½ Stunden	4 "
Creolin 5%	4 "	5 "
Jodwasser	6 "	6 "
Phenol sauer 5%	7 "	8 "

Wenn wir jetzt im Allgemeinen die Widerstandskraft der Tetanussporen, wie aus unseren Untersuchungen folgt, mit der der Milzbrandsporen vergleichen, mit den am meisten widerstandsfähigen, so finden wir, dass die Tetanussporen Sublimat besser und salpetersaurem Silber schlechter widerstehen. Denn während unsere Tetanussporen durch Sublimatlösungen von 1 pro mille erst nach 3 Stunden, von Silbernitratlösungen zu 1 Proc. schon in 1 Minute getödtet wurden, so vernichten diese beiden Lösungen die widerstandsfähigsten Milzbrandsporen nach 30 Minuten.

Bemerkenswerthe Unterschiede zeigen sich auch zwischen unseren Resultaten und den von anderen Beobachtern erhaltenen bei Versuchen über die Widerstandsfähigkeit von Tetanussporen.

Unser Bacillus widersteht nämlich dem Phenol und Sublimat viel länger, als der von Kitasato untersuchte, gegen welchen ausserdem die sauren Sublimat- und Phenollösungen im Vergleich mit den einfachen viel wirksamer sind, als gegen den unserigen, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist:

	Kitasato's Tetanusbacillus getödtet nach	Unser Tetanusbacillus getödtet nach	
		in Culturen	in Thierversuchen
Phenol 5%	15 Stunden	über 24 St.	
Saures Phenol 5%	2 "	8 St.	7 St.
Sublimat 1‰	3 "	3 St.	1½ St.
Sublimat sauer 1‰	30 Min.	3 St.	1 St.

Wir können nicht entscheiden, ob diese Thatsachen einfach der Ausdruck eines Rassenunterschiedes sind, oder ob sie vielmehr für eine Speciesdifferenz zwischen beiden Bacillen sprechen, welche sich auch noch durch andere biologische Eigenschaften unterscheiden, wie wir anderwärts nachgewiesen haben.

Noch grösser ist der Unterschied zwischen unseren Resultaten und denen Sormani's.

Während in unseren Versuchen das Jodoform sich gegen die Tetanussporen selbst nach mehr als 24stündiger Einwirkung als unwirksam erwiesen hat, erscheint diese Substanz dagegen in denen Sormani's als das mächtigste Desinficiens, als das wahre Specificum des Tetanusvirus, und während nach unseren Resultaten der Sublimat unter den Desinfectionsmitteln der Tetanussporen eine der ersten Stellen einnimmt und sogleich auf den Höllenstein folgt, sollen dagegen nach Sormani's Versuchen die Tetanussporen durch Sublimatlösungen von 2 pro mille nicht getödtet werden, nicht einmal nach 24stündiger Berührung, sondern nur ihr pathogenes Vermögen einbüssen.

Während endlich Sormani das übermangansaure Kali zu 1 Proc. sowohl bei Culturen, als bei Thierversuchen auch nach einer Einwirkung von 24 Stunden für unwirksam befunden hat, haben wir uns überzeugt, dass diese Lösung auf die Lebensfähigkeit der Tetanussporen in ziemlich kurzer Zeit, nämlich nach 10 Stunden wirkt.

Von den physikalischen Agentien haben wir nur Wärme und Licht untersucht.

Wärme.

Wir haben schon in einer anderen Arbeit[1]) berichtet, dass die Sporen unseres Tetanusbacillus ebenso wie die Kitasato's 1 Stunde lang einer Temperatur von 80° C. im Wasserbade wiederstehen und binnen 5 Minuten durch Wasserdampf von 100° C. getödtet werden.

Bei der Wiederaufnahme dieser Untersuchungen haben wir das Minimum der Zeit genauer bestimmen können, welches nöthig ist, um Tetanussporen bei feuchter und trockener Wärme zu vernichten.

Bei diesen Versuchen wurden die Tetanusseidenstreifchen einzeln in ein genau gleich grosses Stückchen sterilisirtes Filtrirpapier eingeschlagen. Diese wurden entweder direct in die Luftsterilisationskammer gelegt oder in dem Dampfkochtopf aufgehängt, jedes in ein mit einem langen Faden versehenes Gazesäckchen eingeschlossen, so dass jedes einzelne Säckchen mit Leichtigkeit und Genauigkeit zu der bestimmten Zeit der Wirkung des Wasserdampfs entzogen werden konnte.

Auf diese Weise haben wir die in der fogenden Tabelle verzeichneten Resultate erhalten:

---

1) Tizzoni, Cattani und Baquis l. c.

Minuten	1	2	2	3	4	5	6	8	10	20	30
Wasserdampf von 100° C.	+	—	—	—	—	—					
Trockene Hitze von 150° C.						+	+	+	—	—	—

Licht.

Da es aus den Untersuchungen von Arloing, Duclaux, Strauss und Panzini bekannt ist, dass die Milzbrandsporen, wenn sie dem directen Sonnenlichte ausgesetzt werden, nach ziemlich kurzer Zeit ihre Keimkraft verlieren, so wollten wir den Einfluss der Sonnenstrahlen auf Tetanussporen prüfen, sowohl wenn diese sich in bald mehr, bald weniger durchsichtigen Flüssigkeiten befanden, als auch wenn sie an Seidenfäden angetrocknet waren.

Um den Einfluss der Wärmestrahlen auszuschliessen, wurde das Glasgefäss, welches die Culturen oder die Seidenfäden enhielt, in ein anderes, viel grösseres und mit Wasser gefülltes Glasgefäss gestellt.

Bei diesen Versuchen haben wir vor Allem festgestellt, dass in wenig durchsichtigen Medien, wie z. B. in geronnenem Blutserum, welches durch die Tetanusbacillen nur unvollkommen verflüssigt worden ist, die Wirkung der Sonnenstrahlen selbst nach ziemlich langer Zeit nicht fühlbar wird. Als Beispiel möge das hier angeführte Experiment dienen.

Eine Tetanuscultur in unter Stickstoff erstarrtem Serum, welche am 9. Nov. 1889 inoculirt war, wird am 18. Nov. geöffnet und sogleich an einem nach Nordost gerichteten Fenster ins Licht gebracht.

Am 10. April 1890, also gegen 5½ Monat nachdem diese Cultur dem Lichte ausgesetzt worden war, entnahm man von ihr ungefähr ½ ccm und injicirte ihn in den rechten Schenkel eines grossen weissen Kaninchens.

Am Morgen des 2. Tags nach der Inoculation ist das injicirte Bein schon ganz steif, gestreckt und stark nach hinten gerichtet; das Thier wird von allgemeinem Zittern befallen, wenn man es zum Gehen zwingt oder berührt.

Am 13. April Morgens stirbt das Thier unter Convulsionen und allen Symptomen des experimentellen Tetanus.

Dagegen entfaltet das Sonnenlicht seine ganze desinficirende Kraft gegen Tetanussporen, welche in einer gut durchsichtigen Flüssigkeit, wie Gelatine, enthalten sind, und zwar um so schneller, wenn die Cultur nicht unter einem indifferenten Gas gehalten, sondern der freien Berührung des atmosphärischen Sauerstoffs ausgesetzt wird.

Zum Beweis führen wir folgende Versuche an.

Versuch 1. Am 10. April 1890 injicirten wir unter die Haut des linken Hinterschenkels eines starken weissen Kaninchens ungefähr ½ ccm

einer Tetanuscultur in Gelatine unter Wasserstoff, welche am 21. October 1889 inoculirt und niemals geöffnet worden war. Diese Cultur war seit Mitte November in dem gewöhnlichen nach Nordost gerichteten Fenster dem Licht ausgesetzt gewesen.

Am Tage nach der Operation zeigt das Thier vermehrte Erregbarkeit an dem betreffenden Bein, und nach 2 Tagen erscheinen die ersten Symptome des Tetanus, welche sich langsam gradweise verallgemeinern, bis das Thier am 17. April stirbt, also 7 Tage nach der Injection.

Versuch 2. Einem grossen Kaninchen wird am 15. Mai 1890 um 11 Uhr Vormittags unter die Haut des linken Hinterschenkels $^1/_2$ ccm der am 10. April zu dem soeben beschriebenen Experimente geöffneten Cultur eingespritzt, welche seitdem immer im Licht und in Berührung mit dem atmosphärischen Sauerstoff geblieben ist.

Dieses Thier hat von der Inoculation keine Folgen verspürt, sondern hat fortgefahren, nach und nach an Gewicht zuzunehmen.

Die Uebertragungen auf Gelatine unter Wasserstoff aus der Cultur, welche zu diesen Versuchen gedient hatte, blieben alle steril.

Versuch 3. Einem starken hasengrauen Kaninchen wird am 20. November 1889 $^1/_2$ ccm einer Gelatinecultur unter Wasserstoff injicirt, welche am 26. October 1889 inoculirt, am 10. November geöffnet und sogleich an das Licht gebracht worden war, wie die früher versuchten Culturen.

Das Thier stirbt unter sehr acuten Erscheinungen des Tetanus nach 36 Stunden.

Versuch 4. Am 28. März 1890 wird ein anderes Thier mit derselben Cultur, welche zum vorigen Experiment gedient und seitdem immer im Lichte gestanden hatte, geimpft.

Am 1. April zeigt das Thier ein wenig Steifheit im geimpften Bein, aber diese Steifheit verschwindet bald wieder und das Kaninchen kehrt zum normalen Zustand zurück.

Auch die Uebertragungen aus dieser Cultur blieben steril, zum Beweis, dass dieselbe abgestorben war.

Aus diesen unseren Untersuchungen ergiebt sich also in unzweifelhafter Weise, dass langdauernde Einwirkung des Sonnenlichts nicht nur die Tetanusculturen in durchsichtigen Medien tödtet, sondern auch die toxische Substanz, welche sie entfalten, unwirksam macht. Denn sonst hätten diese Culturen in der Dosis, in der sie den Thieren eingespritzt wurden, dieselben an Tetanus durch Intoxication tödten müssen, wie wir in einer anderen Reihe specieller Untersuchungen festgestellt haben, welche wir in einer anderen Arbeit vortragen werden.

Ferner folgt daraus, dass unter sonst gleichen Verhältnissen diese Wirkung schneller erreicht wird, wenn zu der Einwirkung des Sonnenlichts noch die des Sauerstoffs hinzutritt.

Dass es sich in diesen Fällen wirklich um Summirung der Wirkung handelt, geht aus der Thatsache hervor, dass vor Licht ge-

schützte Culturen, auch wenn sie sehr lange Zeit mit der Luft in Berührung gestanden haben, immer bei Thieren höchst acute Tetanussymptome erzeugen.

Endlich haben wir festgestellt, dass auf Seidenstreifen aufgetrocknete Tetanussporen auch in sehr langer Zeit nicht unter der Einwirkung des Sonnenlichts leiden.

So sterben alle mit Tetanussporen (welche auf Seidenstreifchen aufgetrocknet und 3 1/2 Monate lang den Sonnenstrahlen ausgesetzt gewesen waren — nämlich vom 1. April bis Mitte Juni) geimpften Thiere an Tetanus in derselben Zeit, wie Controlthiere, welche mit gleichen, aber im Dunkeln aufbewahrten Seidenstreifchen geimpft worden waren.

Wenn wir nun aus den Resultaten unserer Untersuchungen praktische Folgerungen ziehen wollen, so müssen wir vor Allem betonen, dass, wenn wir bei dieser Infectionskrankheit die Wirksamkeit der präventiven Desinfection zugeben können, wir eine erst nach dem Ausbruch des Tetanus ausgeführte Desinfection nicht für erfolgreich halten, denn unsere Versuche haben uns bewiesen, dass in diesem Falle nicht einmal die Amputation des verletzten Theils Hülfe bringt. Diese Thatsache haben uns unsere Experimente erklärt, indem sie uns bewiesen, dass, wenn die ersten Symptome des Tetanus auftreten, der Organismus schon jene kleine Menge toxischer Substanz absorbirt hat, welche dann für sich allein, auch ohne weitere Entwicklung von Tetanusbacillen, genügt, den Tod der Thiere herbeizuführen.

Auf jeden Fall glauben wir zur prophylaktischen Desinfection des Tetanus das salpetersaure Silber empfehlen zu müssen, wenn verdächtige Wunden, also mit Erde beschmutzte oder durch Eindringen von Fremdkörpern complicirte, vorhanden sind, und sowohl für die weitere Behandlung, als für die Desinfection der Hände des Chirurgen die aus Sublimat 1 pro mille, Phenol 5 Proc. und Salzsäure 0,5 Proc. bestehende Mischung. Diese ist sicher einfachen Sublimatlösungen, sauer oder nicht, vorzuziehen, sowohl denen von gleichem Gehalt, welche viel weniger wirksam sind, als auch denen von stärkerem Gehalt. Denn wenn diese auch ebenso wirksam sind, so sind sie doch nicht ebenso unschädlich, weder für die Hände des Chirurgen, noch für Wunden.

Zur Sterilisation des Verbandmaterials endlich können wir nichts Besseres empfehlen, als den Gebrauch des Wasserdampfes von 100° C., welcher schon jetzt als das sicherste und billigste Desinfectionsmittel angesehen wird und die Tetanussporen in sehr kurzer Zeit zu tödten vermag.

Bologna, am 30. Juni 1890.

IV.

Aus dem pathologischen Laboratorium der k. Universität Warschau.

Hämometrische Studien.[1])

Von

Dr. med. J. Raum.

Die bei Thieren artificiell erzeugten Veränderungen in der Zusammensetzung der Organe und Gewebe sind zu wiederholten Malen Gegenstand sorgfältiger Untersuchungen gewesen. Bei denselben hatten aber die Forscher vorwiegend mit diesen oder jenen terminalen Zuständen zu thun, was angesichts des bedeutenden Aufwandes an Zeit und an Versuchsmaterial, welcher zum Verfolgen der Störungen in Organen und Geweben durch alle Lebensperioden des in pathologische Verhältnisse versetzten Thieres erforderlich ist, sich leicht begreifen lässt. Uebrigens erweist sich solch ein allseitiges Studium der Veränderungen mancher Organe an einem und demselben Thiere in vielen Fällen gradezu als unmöglich. Zur Zahl der wenigen Ausnahmen von dieser allgemeinen Regel kann die Untersuchung des Blutes gerechnet werden. Manche Eigenschaften des Blutes können wir schon beim Analysiren recht geringer Portionen desselben feststellen, deren Gewinnung mit keinen Schwierigkeiten verknüpft ist und weder auf das Allgemeinbefinden des Thieres einwirkt, noch die Eigenschaften des Blutes selbst merklich beeinflusst. Selbstverständlich wird zu einer erschöpfenden Untersuchung des Blutes auch eine grössere Menge desselben nothwendig sein, so dass wir mitunter auf ein Zusammenstellen der an mehreren Thieren gewonnenen Resultate angewiesen sein werden. Demnach erweist sich selbst diese exceptionelle Stellung des Blutes als eine nur relativ günstige.

---

1) Da es nicht in meiner Absicht liegt, eine monographische Darstellung der von mir im Nachstehenden berührten Fragen zu liefern, so verzichte ich auf eine Zusammenstellung und ausführliche Besprechung der bezüglichen Literatur. Es sei nur hervorgehoben, dass für die Beurtheilung der von mir untersuchten Zustände besonders wichtig die Untersuchungen von: Subbotin, Leichtenstern, Welischanin, Lukjanow, Groll (Hermann), Schindelka, Morgenstern, Laker, Kisch, Mikulicz, Luciani u. A. sind.

Von den angeführten und nachfolgenden Erwägungen ausgehend, hat mich Herr Prof. S. M. Lukjanow zur Unternehmung einer Serie von Versuchen an Kaninchen und Hunden angeregt, um an der Hand möglichst zahlreicher, Tag für Tag zu wiederholender Bestimmungen die Schwankungen der Färbekraft des Blutes während verschiedener Perioden absoluter Carenz zu bestimmen. Diese Frage in erster Linie in Angriff zu nehmen war mit Rücksicht auf die grosse allgemein-pathologische Bedeutung der Inanitionszustände geboten. Auch sind, wie bekannt, die Untersuchungen, welche den in Rede stehenden Gegenstand betreffen, keineswegs zahlreich und selbst die vorhandenen Arbeiten berichten über Bestimmungen, die weder oft genug, noch hinreichend systematisch ausgeführt wurden.

Zur Bestimmung der Färbekraft des Blutes bediente ich mich des Fleischl'schen Hämometers, unter Beobachtung aller derjenigen Cautelen, welche sowohl vom Erfinder selbst, als auch von Denjenigen, welche diesen Apparat ebenfalls benutzten, angegeben wurden. Nur Folgendes sei hinzugefügt. Die Bestimmungen müssen stets von einer und derselben Person gemacht werden, da die von verschiedenen Beobachtern ausgeführten Bestimmungen einer und derselben Blutprobe nach beiden Richtungen hin ziemlich stark differiren können; aus demselben Grunde soll stets ein und dasselbe Auge benutzt werden. Die Erinnerung an die am Vortage erhaltenen Zahlen ist auch nicht ohne Einfluss auf die jedesmalige Abschätzung der Farbenintensität. Dieser letzte Uebelstand ist aber von keiner allzugrossen Bedeutung, wenn an einem Tage mehrere Thiere (wie das bei mir der Fall war) untersucht werden.

Es liegt mir fern, den mit Hülfe des genannten Apparates gemachten Bestimmungen absoluten Werth zuzuschreiben, da die Kritik der colorimetrischen Untersuchungen des Blutes bereits zur Genüge alle diejenigen Fehler enthüllt hat, zu welchen dergleichen Bestimmungen führen können. Nichtsdestoweniger bin ich geneigt, zu behaupten, dass für die vergleichende Abschätzung der Schwankungen, welche die Färbekraft des Blutes erfährt, der Fleischl'sche Apparat ausreichend ist; nur ist dabei die stäte Vornahme der Bestimmungen unter gleichen Bedingungen und eine grosse Zahl der Einzelmessungen unentbehrlich. Verfügt man über reichliches Material, so kann man sich in der That leicht überzeugen, dass es möglich ist, mittelst des genannten Apparates den allgemeinen Charakter der Veränderungen, welche das Blut in diesem oder jenem pathologischen Zustande darbietet, wahrzunehmen.

In Bezug auf die Technik der Blutentnahme sei bemerkt, dass

ich die Blutproben mittelst Einstich aus den Oberlippen der Versuchsthiere gewann, und zwar stets unter peinlicher Vermeidung früherer Einstiche und ohne jeglichen Druck auf die Stichwunde. Wie es auch zu erwarten war, blieben die Lippen während der Versuche bei allen Thieren reactionslos.

Ausser den hämometrischen Bestimmungen habe ich auch das Körpergewicht, die Temperatur und das Allgemeinbefinden der Thiere in den Kreis meiner Beobachtungen hereingezogen. — Mit Rücksicht auf gewisse Literaturangaben habe ich ausser den Versuchen an hungernden Thieren noch einige an Thieren angestellt, welche anderen Eingriffen unterworfen wurden: hierher gehören die Bestimmungen der Färbekraft des Blutes bei Thieren, denen ein grösserer oder geringerer Theil der Körperoberfläche mit indifferenter Masse bestrichen wurde, u. s. w.

Alle von mir gesammelten Data werden im Nachstehenden in Form einer Tabelle wiedergegeben, welche nur aus Mittelzahlen besteht. In der 1. Rubrik derselben ist die Nummer des Versuchsthieres und sein Geschlecht angegeben, die 2. enthält die Zahl der Tage, während welcher die Thiere beobachtet wurden, in der 3. ist die Zahl der ausgeführten Bestimmungen verzeichnet, in der 4. sind die Mittelwerthe fürs Gewicht, in der 5. und der 6. Gewichtszunahme, resp. Gewichtsverlust in Procenten des Anfangsgewichts und in der 7. und 8. Maximal- und Minimalgewichte gruppirt. Die Rubrik 9 enthält Mittelzahlen für Temperaturwerthe, 10 Mittel aus hämometrischen Bestimmungen und 11 und 12 Maxima, resp. Minima derselben. In der Rubrik 13 sind Bemerkungen eingetragen über Bedingungen, unter welchen sich die Versuchsthiere zur Zeit befanden. — Was die Reihenfolge der Versuche anbetrifft, so lege ich in erster Linie die für Kaninchen ermittelten Zahlen vor und in zweiter diejenigen, welche an Hunden festgestellt wurden; innerhalb einer jeden der erwähnten Kategorien habe ich mich nicht an die chronologische Reihenfolge der Versuche gehalten, sondern mich nach der inneren Bedeutung derselben gerichtet, so dass am Anfange diejenigen Versuche angeführt werden, welche nur zur Feststellung der Norm dienten, und erst darauf Versuche mit dem Hungern u. s. w. Uebrigens werde ich noch Gelegenheit nehmen, verschiedene Nebenumstände, welche den Verlauf der Versuche complicirten (Schwangerschaft u. s. w.), zu besprechen.

Folgendes ist das ganze von mir gesammelte Material:

I. Kaninchen.

Nr. d. Versuchsreihe u. das Geschlecht	Dauer der Beobachtungszeit in Tagen	Zahl der Bestimmungen	Mittel für Gewicht	Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	Gewichtsverlust in % des Anfangsgewichts	Maximum	Minimum	Mittel für Temperatur	Mittel für Hämoglobin	Maximum	Minimum	Bemerkungen
1. ♀	16	16	1282	6,4	—	1390	1213	38,9	69	75	67	Normale Bedingungen.
2. ♀	99	78	1432	44,0	—	1795	1000	39,5	57	70	40	Normale Bedingungen.
3. ♀	99	65	2034	—	—	2200	1547	39,5	55	68	45	Am 25. Beobachtungstage wirft das Thier Junge, sonst normale Lebensbedingungen.
	10	9	1406	—	35,2	1821	1181	38,4	72	79	62	Absolute Carenz.
	20	16	1472	47,2	—	1646	1315	39,0	57	75	45	Restitutionszeit.
	7	7	1366	—	28,5	1623	1160	38,5	65	73	52	Absolute Carenz.
	5	5	1513	28,0	—	1610	1400	39,2	56	62	52	Restitutionszeit.
	6	6	1289	—	35,8	1610	998	38,0	59	62	57	Absolute Carenz, welche mit dem Tode endet.
4. ♀	23	19	2160	—	—	2284	1788	38,9	67	75	60	Am 17. Beobachtungstage wirft das Thier Junge, sonst normale Lebensbedingungen.
	7	7	1758	—	18,2	1903	1587	38,7	75	83	64	Absolute Carenz.
	7	7	1975	21,4	—	2150	1813	39,3	65	75	61	Restitutionszeit.
	7	7	1691	—	22,2	1798	1571	38,7	77	82	70	Absolute Carenz.
	21	19	1931	26,1	—	2127	1805	39,2	69	73	64	Restitutionszeit.
	26	26	1421	—	49,9	2026	1065	38,3	84	95	72	Absolute Carenz, welche mit dem Tode endet.
5. ♀	49	47	1412	—	—	1633	1115	39,3	65	76	58	Am 24. Beobachtungstage wirft das Thier Junge, sonst normale Lebensbedingungen.
	9	9	1119	—	31,1	1344	850	37,7	72	51	85	Absolute Carenz, welche mit dem Tode endet.
6. ♂	6	6	2143	1,1	—	2188	2108	39,2	72	75	71	Normale Bedingungen.
	14	14	1678	—	56,2	2030	1229	37,9	84	99	76	Absolute Carenz, welche bis zum Tode des Thieres dauerte.

7. ♀	*6*	*6*	*2181*	*7,3*	—	*2275*	*2085*	39,4	68	70	63	Normale Bedingungen.
	11	*11*	*1705*	—	*49,2*	*2095*	*1155*	38,1	69	78	62	Absolute Carenz, welche mit dem Tode des Thieres endet.
8. ♀	6	6	2231	—	1,4	2276	2178	39,0	76	78	75	Normale Bedingungen.
	6	6	1787	—	35,3	2100	1409	37,6	79	84	72	Am 4. Tage absoluter Carenz wirft das Thier Junge. Tod.
9. ♀	16	9	1521	4,1	—	1625	1460	39,3	56	65	50	Normale Bedingungen.
	12	10	1176	—	41,8	1472	887	37,9	66	73	61	Absolute Carenz.
10. ♂	8	8	2271	0,9	—	2176	2095	38,9	61	62	61	Normale Lebensbedingungen.
	7	7	1770	—	29,4	1987	1537	38,4	72	76	67	Absolute Carenz.
	11	7	1871	4,9	—	1950	1795	39,3	60	62	55	Normale Bedingungen.
	6	6	1613	—	26,5	1818	1407	38,3	72	76	67	Absolute Carenz.
	5	5	1815	14,8	—	1930	1645	39,4	62	69	60	Normale Bedingungen.
	7	7	1535	—	30,8	1706	1335	38,5	69	75	65	Absolute Carenz.
	21	19	1836	24,1	—	2032	1542	39,2	58	68	54	Normale Bedingungen.
	10	10	1478	—	44,8	1817	1122	38,1	86	88	66	Absolute Carenz bis zum Tode.
11. ♂	39	15	1408	8,6	—	1493	1363	39,4	64	72	55	Normale Bedingungen.
	9	9	1136	—	40,5	1365	888	38,1	81	90	68	Absolute Carenz bis zum Tode.
12. ♂	18	15	1706	10,7	—	1812	1573	39,0	50	60	45	Normale Lebensbedingungen. Am letzten Beobachtungstage beiderseitige Castration.
	87	62	1895	10,8	—	2222	1695	39,5	53	65	38	Normale Bedingungen.
	11	9	1500	—	30,2	1836	1326	38,0	77	84	65	Absolute Carenz.
	15	14	1245	—	28,0	1447	1035	37,9	74	78	69	Das Thier ist krank. Es hat Proctitis, frisst nicht. Tod.
13. ♀	107	71	1819	—	25,1	2150	1440	39,6	53	75	38	Normale Lebensbedingungen. Etwa um den 30. Beobachtungstag erkrankt das Thier an Bronchopneumonie.
	3	3	1281	—	17,5	1372	1171	38,0	51	53	48	Absolute Carenz. Tod.

Nr. d. Versuchsreihe und das Geschlecht	Dauer der Beobachtungszeit in Tagen	Zahl der Bestimmungen	Mittel für Gewicht	Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	Gewichtsverlust in % des Anfangsgewichts	Maximum	Minimum	Mittel für Temperatur	Mittel für Hämoglobin	Maximum	Minimum	Bemerkungen
14. ♀	26	24	1453	7,6	—	1580	1406	39,2	73	76	55	Normale Bedingungen.
	4	4	1317	—	20,6	1409	1210	38,9	62	62	62	Am 1. Tage absoluter Carenz werden etwa 16,0 Blut aus Carot. dextr. entnommen. Am 4. Tage wirft das Thier Junge.
	11	11	1329	—	7,0	1417	1193	39,5	63	65	60	Bekommt Nahrung. Von der Wunde am Halse aus entwickelt sich progressive Eiterung, welcher d. T. erliegt.
15. ♀	8	7	1055	1,4	—	1090	1002	38,9	68	72	65	Normale Bedingungen.
	11	11	1030	—	5,3	1057	1000	39,0	74	77	68	Es werden 236 qcm der enthaarten Bauchfläche mit einer Lösung von Gelatine, Glycerin und G. arab. in Wasser täglich bestrichen.
	7	7	1015	2,5	—	1026	995	39,3	76	80	71	Normale Bedingungen.
	5	5	806	—	33,5	920	678	37,3	81	83	79	Absolute Carenz bis zum Tode.
16. ♀	13	12	1237	3,4	—	1348	1190	38,9	74	78	69	Normale Bedingungen.
	6	6	1250	0,2	—	1280	1172	39,3	76	80	72	Nach Entfernung d. Haare werden 161 qcm d. Rücken- und 212 qcm der Bauchhaut mit der sub Nr. 15 angeführten Mischung angestrichen. Die Manipulation wird täglich wiederholt.
	7	7	1246	3,5	—	1280	1208	39,3	75	80	72	Normale Bedingungen.
	4	4	953	—	33,5	1089	790	37,6	81	82	80	Absolute Carenz bis zum Tode.

17. ♀	12	11	1181	14,3	—	1306	1095	39,6	75	80	65	Norm. Bedingungen. Nach der letzten Bestimmung Impfung mit Anthrax.
	8	8	1350	11,0	—	1467	1268	39,2	76	87	72	Periode d. Infection. Post mortem Bacill. anthrac. im Blut vorhanden.
18. ♂	6	6	1711	3,4	—	1792	1660	39,1	53	60	50	Normale Bedingungen.
	6	5	1486	—	22,3	1594	1345	38,8	66	71	60	Periode absoluter Carenz bis zur Impfung mit Bacill. anthrac.
	4	4	1191	—	17,5	1268	1110	37,3	75	81	65	Periode absoluter Carenz von der Impfung ab. Post mortem keine Anthraxfäden im Blute.
19. ♂	6	6	1458	—	—	1475	1430	39,5	61	63	58	Normale Bedingungen.
	6	5	1258	—	23,2	1333	1133	39,1	68	74	60	Periode absoluter Carenz bis zur Infection.
	2	2	1031	—	12,0	1064	997	37,4	77	82	72	Periode absoluter Carenz von der Impfung ab. Post mortem Anthraxfäden nicht gefunden.
20. ♂	6	6	1170	0,8	—	1196	1140	39,4	63	66	61	Normale Bedingungen.
	6	5	1022	—	28,3	1120	857	38,9	74	77	69	Periode absoluter Carenz bis zur Infection.
	1	1	775	—	—	775	775	37,0	—	—	—	Periode absoluter Carenz von der Impfung ab. Post mortem keine Anthraxfäden gefunden.
21. ♂	9	9	1408	2,0	—	1430	1375	39,0	73	78	70	Normale Bedingungen.
	7	7	1217	—	22,4	1363	1100	38,6	77	79	74	Periode absoluter Carenz bis zur Infection.
	2	2	1005	—	11,2	1032	977	36,7	82	82	82	Periode absoluter Carenz von der Impfung ab. Post mortem Bacillus anthr. nachweisbar.

Nr. d. Versuchsreihe und das Geschlecht	Dauer der Beobachtungszeit in Tagen	Zahl der Bestimmungen	Mittel für Gewicht	Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	Gewichtsverlust in % des Anfangsgewichts	Maximum	Minimum	Mittel für Temperatur	Mittel für Hämoglobin	Maximum	Minimum	Bemerkungen
22. ♂	9	9	2181	7,9	—	2267	2089	39,2	76	79	72	Normale Bedingungen.
	7	7	1901	—	23,9	2103	1725	38,2	83	86	80	Periode absoluter Carenz bis zur Infection.
	1	1	1627	—	—	1627	1627	37,8	—	—	—	Periode absoluter Carenz von der Impfung ab. Post mortem Bacillus anthrac. vorhanden.
23. ♀	32	27	1047	—	19,8	1163	906	39,5	36	49	31	Normale Lebensbedingungen. Das Thier magert ab und geht spontan ein. Bei der Nekropsie in der Leber Cyst. teniae serratae.

II. Hunde.

Nr. d. Versuchsreihe und das Geschlecht	Dauer der Beobachtungszeit in Tagen	Zahl der Bestimmungen	Mittel für Gewicht	Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	Gewichtsverlust in % des Anfangsgewichts	Maximum	Minimum	Mittel für Temperatur	Mittel für Hämoglobin	Maximum	Minimum	Bemerkungen
1. ♂	17	17	11650	0,5	—	12100	11200	39,3	76	80	74	Norm. Lebensbedingungen.
2. ♂	3	3	6783	5,8	—	6930	6520	—	90	90	90	Normale Bedingungen.
	27	27	4834	—	50,4	6500	3420	37,5	101	112	83	Absolute Carenz, welche mit dem Tode endet.
3. ♂	6	6	8073	4,6	—	8200	7820	38,8	61	63	56	Normale Bedingungen.
	12	12	6170	—	38,4	7500	5050	38,3	84	105	55	Absolute Carenz, welche mit dem Tode endet.
4. ♂	17	16	4224	38,5	—	5190	3190	38,9	72	80	64	Normale Bedingungen.
	9	9	4371	—	23,9	5100	3950	38,7	71	80	62	Absolute Carenz, welche am 9. Tage unterbrochen wird
5. ♂	3	3	9033	27,6	—	9250	8800	39,0	79	85	70	Normale Bedingungen.
	28	26	6462	—	48,7	8920	4040	38,0	94	110	81	Absolute Carenz, welche mit dem Tode endet.
6. ♂	6	5	7138	—	2,2	7260	7000	39,2	86	88	82	Normale Bedingungen.
	25	22	5487	—	40,5	6910	4200	38,5	98	103	88	Absolute Carenz, welche mit dem Tode endet.
7. ♂	3	3	7390	—	0,3	7450	7350	39,2	68	69	67	Normale Bedingungen.
	17	16	5472	—	41,2	6870	4320	38,9	81	90	65	Absolute Carenz, welche bis zum Tode dauert.

Zunächst wollen wir unsere Aufmerksamkeit auf diejenigen Data richten, welche bei Kaninchen ermittelt wurden. Die beobachteten Thiere wurden in Räumen des Laboratoriums theils frei, theils in Käfigen gehalten. Zur Nahrung dienten: Hafer, gelbe und Zuckerrüben, Commissbrod und Wasser, Alles *à discrétion*.

Die Gesammtzahl der benutzten Kaninchen belief sich auf 23 Stück, und zwar 9 Männchen und 14 Weibchen. Es war wünschenswerth, vor Allem die Norm zu bestimmen. Zu diesem Zweck habe ich die Mittelwerthe aus 219 Bestimmungen berechnet. In denjenigen Fällen, in welchen die Thiere zu wiederholten Malen gehungert haben, fanden nur diejenigen Zahlen Berücksichtigung, die ich vor Beginn der ersten Hungerperiode gewonnen habe. Ferner sei hervorgehoben, dass von 23 Kaninchen, an denen Bestimmungen gemacht wurden, zur Berechnung der Mittelwerthe für die Norm nur 16 benutzt werden konnten. Unberücksichtigt blieben die Versuchsthiere Nr. 3, 4, 5, 8 und 14 wegen Schwangerschaft und Nr. 13 und 23 wegen Krankheit. Nachdem nun die angeführten Bemerkungen gemacht sind, will ich die Mittelzahlen selbst anführen. Ich habe gefunden, dass bei normalen Kaninchen bei einem mittleren Gewicht von 1508 g und einer mittleren Temperatur von 39,3° C. die Färbekraft des Blutes im Mittel = 62 Theilstrichen der Fleischl'schen Scala ist. Bei Berechnung der Mittelwerthe je nach dem Geschlechte der Thiere ergeben sich folgende Zahlen: bei Männchen (80 Bestimmungen) von 1701 g Gewicht und bei einer Körpertemperatur von 39,2° C. 63 Theilstriche, bei Weibchen (139 Bestimmungen) von 1397 g Gewicht und bei einer Körpertemperatur von 39,3° C. 62 Theilstriche der Fleischl'schen Scala.

Wenn wir die soeben genannten Data mit denjenigen vergleichen, welche bei absoluter Carenz constatirt wurden, so bemerken wir, dass die Färbekraft des Blutes bei hungernden Kaninchen im Allgemeinen erhöht erscheint. Schon beim Betrachten einzelner Serien kann man sich von der Richtigkeit dieses Satzes überzeugen; noch leichter aber gelangen wir zu demselben Schlusse mit Hülfe der nachstehenden Tabellen. Die Tabelle A besteht aus 5 Columnen, in denen der Hungertag, die Zahl der bei sämmtlichen Versuchskaninchen am entsprechenden Hungertage gemachten Hämoglobinbestimmungen, die Mittelwerthe für bezügliche Körpergewichte und Körpertemperaturen und schliesslich die mittelst des Fleischl'schen Hämometers eruirten Mittelzahlen verzeichnet sind.

Wie aus der Tabelle A ersichtlich, bezieht sich die grösste Anzahl von Bestimmungen auf die ersten 8 Tage, was darin seine Erklärung findet, dass die Kaninchen selten länger als 10 Tage dem

absoluten Hunger widerstehen können; ausserdem muss nicht ausser Acht gelassen werden, dass zur vorliegenden Tabelle auch diejenigen Zahlen verwendet wurden, welche wir bei wiederholten Hungerversuchen erhalten haben, bei denen die Carenz nicht bis zum tödtlichen Ausgange fortgesetzt wurde.

Tabelle A.

Hungertag	Zahl der Bestimmungen	Gewicht	Temperatur	Hämoglobin
1.	22	1619	38,9	67
2.	22	1516	38,8	71
3.	22	1503	38,6	73
4.	21	1473	38,4	72
5.	18	1444	38,3	75
6.	20	1352	38,0	76
7.	15	1386	38,1	78
8.	8	1278	37,8	77
9.	7	1253	37,1	83
10.	6	1270	37,3	80
11.	4	1252	37,7	80
12.	3	1233	37,4	81
13.	2	1366	37,4	88
14.	2	1293	36,5	95
15.	1	1308	38,7	91
16.	1	1296	38,7	95
17.	1	1236	38,7	90
18.	1	1250	38,9	82
19.	1	1242	38,2	81
20.	1	1201	38,5	80
21.	1	1183	38,5	82
22.	1	1171	38,1	85
23.	1	1101	37,7	94
24.	1	1092	36,7	94
25.	1	1072	36,0	93
26.	1	1065	34,4	87

Betrachten wir nun die Tabelle A genauer, so finden wir, dass die Färbekraft des Blutes mit jedem Hungertage wächst, was innerhalb der ersten 10 Tage ganz besonders deutlich zu sehen ist. Was aber die späteren Phasen der Carenz anbetrifft, so ist die Zahl der bezüglichen Bestimmungen nicht so gross, um daraus irgend ein allgemeines Gesetz abzuleiten; immerhin kann mit grosser Wahrscheinlichkeit behauptet werden, dass auch in diesen Fällen protrahirter Carenz die Färbekraft des Blutes durch sehr grosse Ziffern zum Ausdruck kommt.

Zur gründlicheren Prüfung des soeben formulirten Satzes sind auch andere Zusammenstellungen der ermittelten Data nothwendig. Wir müssen zunächst diejenigen Versuche auslassen, bei denen das Hungern noch vor dem Tode des Versuchsthieres unterbrochen wurde, also nur die Fälle in Betracht ziehen, wo Kaninchen einmal gehungert

haben, und zwar bis zum erfolgten Tode. Die so erhaltene Tabelle B lassen wir unmittelbar folgen; sie besteht aus denselben Columnen, wie die vorher angeführte.

Tabelle B.

Hungertag	Zahl der Bestimmungen	Gewicht	Temperatur	Hämoglobin
1.	7	1474	38,8	69
2.	7	1425	38,6	75
3.	7	1360	38,4	75
4.	6	1387	38,0	68
5.	6	1316	38,3	76
6.	5	1290	37,7	77
7.	5	1289	38,1	75
8.	5	1209	37,6	75
9.	4	1202	36,4	84
10.	2	1295	37,5	77
11.	2	1218	37,7	79
12.	2	1166	36,9	79
13.	1	1350	36,0	90
14.	1	1229	34,2	99

Die Tabelle B zeigt, dass entsprechend dem Zuwachs der Zahl der Hungertage auch die hämometrischen Werthe anheben. Selbstverständlich können wir auch hier, wie gelegentlich der Tabelle A, nicht erwarten, dass zwischen Dauer der Carenz und Färbekraft des Blutes ein einfaches und directes Verhältniss bestehe. Es lässt sich indessen nicht bezweifeln, dass bei absolutem, bis zum Tode des Versuchsthieres anhaltendem Nahrungsmangel die Färbekraft des Blutes allmählich wächst, wobei *sie in den letzten Tagen annähernd um 30—50 Proc. die Norm übersteigt*. Die auffallenden Sprünge in der Reihe von Ziffern, welche in der 5. Columne notirt sind, wiederholen sich nicht allzu oft; die Zahl derselben würde wahrscheinlich noch geringer ausfallen, hätten wir für jeden einzelnen Hungertag eine gleiche Zahl von Bestimmungen. Auch muss es nicht unerwähnt bleiben, dass der Begriff eines Hungertages für Thiere von ungleichem Gewichte verschiedene Bedeutung hat.

Da zur tieferen Einsicht in den Allgemeinzustand des Organismus beim Hungern die vor Beginn der Carenz verflossene Zeit weniger von Belang ist, als dieser oder jener Gewichtsverlust, so ist es selbstverständlich angemessen, die für Hämoglobin erhaltenen Zahlen auch den Gewichtsverlusten entsprechend zu gruppiren. Beim Ausrechnen der Zahlen für die bezügliche Tabelle C habe ich folgendermaassen verfahren: Vor Allem wurden nur diejenigen Versuche berücksichtigt, welche von complicirenden Momenten frei waren und in welchen die Versuchsthiere dem Hunger erlagen. Darauf habe ich den jeder con-

temporären hämometrischen Bestimmung entsprechenden Gev
verlust des Körpers (in Procenten des Anfangsgewichtes des K
ausgedrückt) berechnet. Ferner gruppirte ich zu Reihen die a
geführte Weise erhaltenen Procentwerthe neben den Zahlen, v
dem Hämometer abgelesen wurden. Um mit möglichst wenigen Z
zu manipuliren und doch möglichst grosse Anzahl von Werth
benutzen, habe ich die von mir gewonnenen Zahlen in Grupp
theilt, wobei ich der ersten Gruppe die Werthe zwischen
5 Proc., der zweiten die zwischen 5 und 10 Proc., der dritt
zwischen 10 und 15 Proc. u. s. f. einverleibt habe. Mittelst s
Zusammenstellung bin ich zur Einsicht gelangt, welche mittler
der Hämometerscala dem bestimmten mittleren Verluste des K
gewichtes entspricht. Auch sei noch bemerkt, dass mein
an Kaninchen gesammeltes Material auf diese Weise sowohl mit
sichtnahme auf jedes der beiden Geschlechter insbesondere, al
auf beide Geschlechter zusammengenommen bearbeitet wurde.
selbe geschah mit den Werthen für die Temperatur.

Tabelle C.

Geschlecht	Zahl der Bestimmungen	Gewichtsverlust in % des Anfangsgew.	Hämoglobin	Temperatur
Beide Geschlechter	3	3,2	64	38,5
	9	8,6	72	38,7
	8	13,2	72	38,6
	8	17,4	75	38,5
	9	22,3	80	37,3
	6	27,8	76	37,9
	6	32,4	78	37,5
	6	37,6	79	36,7
	4	42,6	84	35,6
	1	49,2	78	36,7
Weibchen	3	3,2	64	38,5
	6	8,7	70	38,6
	5	13,1	67	38,5
	6	17,6	73	38,3
	3	22,0	73	38,1
	4	28,1	72	37,8
	3	32,7	70	37,4
	4	37,9	74	36,9
	2	42,7	74	36,8
	1	49,2	78	36,7
Männchen	3	8,3	75	38,9
	3	13,5	79	38,8
	2	16,8	80	39,1
	6	22,5	83	38,5
	2	27,1	84	38,1
	3	32,2	86	37,6
	2	37,1	89	36,5
	2	42,9	95	34,5

Beim Betrachten der Tabelle C gelangen wir zur Ueberzeugung, dass die Bemerkungen, welche wir rücksichtlich der Einwirkung des Hungerns gestützt auf Tabellen A und B gemacht haben, vollkommen begründet sind. Aus der ersten Abtheilung der Tabelle C entnehmen wir, dass die Zunahme der Färbekraft des Blutes durch eine ziemlich regelmässige Reihe von Werthen ausgedrückt wird, sobald dieselben nach dem bereits angeführten Verfahren gehandhabt werden. Nur die letzte Ziffer finden wir unerwartet klein; allein ich glaube, dass dieser Umstand wiederum der geringen Zahl von Bestimmungen zugeschrieben werden darf. Die Ziffer, welche in unserer Reihe den ersten Platz einnimmt, weicht von derjenigen, welche auf der zweiten Linie verzeichnet steht, auch ziemlich stark ab. Es wäre doch Irrthum, angesichts dieser Thatsache annehmen zu wollen, dass in den ersten Phasen der Carenz ganz besonders deutliche Differenzen festgestellt werden können; die Sache lässt sich offenbar viel einfacher erklären: es genügt, sich nur zu vergegenwärtigen, dass die erste Zahl aus 3, die zweite aus 9 Bestimmungen erhalten wurde. Es muss auch nicht vergessen werden, dass ausser den Werthen, aus welchen Tabelle C construirt ist, und ausser der Tabelle selbst wir noch über einzelne Versuche verfügen; der Eindruck, welchen wir bei Betrachtung derselben erhalten, spricht auch nicht zu Gunsten der vermutheten Differenz. Bezüglich der zweiten und dritten Abtheilung der Tabelle C ist zu verzeichnen, dass sie annähernd denselben Sinn äussern, wie die erste: auch hier fällt das progressive Anheben dieser Zahlen deutlich ins Auge. Es ist bemerkenswerth, dass die zweite Abtheilung der Tabelle C, welche wir für Weibchen in Anspruch nahmen, grössere Unregelmässigkeiten bietet, als die auf Männchen sich beziehende dritte Abtheilung, wiewohl die Zahl der Bestimmungen, aus welchen die dritte Abtheilung aufgebaut, durch diejenigen, aus welchen die zweite construirt wurde, merklich überholt wird.

Wenn wir nun das Gesagte zusammenfassen, können wir behaupten, dass entsprechend einem Gewichtsverluste von annähernd je 5 Proc. die Färbekraft des Blutes *im Mittel* um etwa 2 Theilstriche der Fleischl'schen Scala wächst.

Wie aus der bereits anfangs gegebenen kurzen Darstellung der Versuche zu ersehen ist, habe ich die Kaninchen zu wiederholten Malen der absoluten Carenz ausgesetzt. Der grösseren Uebersichtlichkeit der hierhergehörenden Data wegen sind auch für diese Fälle Tabellen construirt worden, in welchen neben den Resultaten hämometrischer Bestimmungen auch diejenigen des Gewichtes und

Tabelle D.

I. Hungerperiode. — Mittleres Anfangsgewicht = 1678 g, mittleres Endgewicht = 1129 g. Verlust = 32,7 Proc. Aus 15 Hungerversuchen berechnet.

Tag	Zahl der Bestimmungen	Hämoglobin	Gewicht	Temperatur
1.	10	68	1590	38,8
2.	10	72	1539	38,7
3.	10	75	1474	38,5
4.	9	70	1489	37,1
5.	9	75	1409	38,4
6.	8	78	1384	37,9
7.	8	76	1365	38,0
8.	6	76	1221	37,7
9.	5	83	1205	36,8
10.	4	77	1264	37,3
11.	3	79	1197	37,3
12.	2	79	1166	36,9
13.	1	90	1350	36,0
14.	1	99	1229	34,2

II. Hungerperiode. — Mittleres Anfangsgewicht = 1852 g, mittleres Endgewicht = 1379 g. Verlust = 25,5 Proc. Aus 3 Hungerversuchen berechnet.

Tag	Zahl der Bestimmungen	Hämoglobin	Gewicht	Temperatur
1.	3	63	1737	38,9
2.	3	68	1670	38,7
3.	3	71	1612	38,7
4.	3	71	1558	38,6
5.	3	75	1467	38,5
6.	3	75	1406	38,1
7.	2	78	1366	38,0

III. Hungerperiode. — Mittleres Anfangsgewicht = 1889 g, mittleres Endgewicht = 1133 g. Verlust = 40 Proc. Aus 3 Hungerversuchen berechnet.

Tag	Zahl der Bestimmungen	Hämoglobin	Gewicht	Temperatur
1.	3	65	1726	39,0
2.	3	67	1649	38,6
3.	3	68	1585	38,6
4.	3	69	1517	38,4
5.	3	68	1460	38,3
6.	3	71	1360	37,7
7.	2	79	1468	38,1
8.	1	84	1574	38,9
9.	1	83	1512	38,7
10.	1	84	1445	38,5
11.	1	84	1418	38,6
12.	1	85	1367	38,5
13.	1	86	1382	38,8
14.	1	90	1357	38,7
15.	1	91	1308	38,7
16.	1	95	1296	38,7
17.	1	90	1238	38,7
18.	1	82	1250	38,9
19.	1	81	1242	38,2
20.	1	80	1201	38,5
21.	1	82	1183	38,5
22.	1	85	1171	38,1
23.	1	94	1101	37,7
24.	1	94	1092	36,7
25.	1	93	1072	36,0
26.	1	87	1065	34,4

IV. Hungerperiode. — Anfangsgewicht = 2032 g. Endgewicht = 1122 g. Verlust = 44,3 Proc. Aus 1 Hungerversuche berechnet.

Tag	Zahl der Bestimmungen	Hämoglobin	Gewicht	Temperatur
1.	1	66	1817	39,3
2.	1	68	1709	39,0
3.	1	70	1680	38,8
4.	1	74	1570	38,5
5.	1	76	1505	38,5
6.	1	79	1440	38,5
7.	1	79	1375	38,3
8.	1	80	1325	37,2
9.	1	80	1235	36,9
10.	1	88	1122	35,7

der Temperatur je nach den Perioden absoluter Carenz eine Zusammenstellung fanden. Zur ersten Periode sind übrigens auch die Fälle gerechnet, in denen wir nur einen einzigen, aber bis zum Tode des Thieres fortgesetzten Hungerversuch vornahmen. Zu solchem Verfahren glaubte ich mich deshalb berechtigt, weil die ersten Tage eines ähnlichen Versuches mit den ersten Tagen der ersten Carenzperiode bei wiederholtem Hungern wohl identificirt werden können. Die den Procentwerthen für Gewichtsverluste entsprechenden hämometrischen Zahlen zu berechnen halte ich angesichts der übereinstimmenden Resultate, zu denen die Betrachtung der vorausgeschickten Tabellen uns geführt hat, dieses Mal für überflüssig.

Wie aus der Tabelle D ersichtlich ist, bieten uns die wiederholten Hungerversuche die Möglichkeit, über 4 aufeinanderfolgende Hungerperioden zu urtheilen. An 2 Thieren ist der Versuch 3 mal wiederholt worden und an einem 4 mal. Wenn wir die einzelnen Perioden miteinander vergleichen, gelangen wir zu dem Schluss, dass die initialen hämometrischen Werthe keine besonders starken Differenzen zeigen, woraus folgt, dass die Thiere jedesmal bereits genügend restituirt zu Versuchen herangezogen wurden; was die übrigen Zahlen betrifft, so bemerken wir in allen Fällen bei wiederholter Carenz ein deutliches und ziemlich regelmässiges Anwachsen der Färbekraft des Blutes. Diese Thatsache verdient besonders beachtet zu werden, da dieselbe einerseits sich in vollkommener Uebereinstimmung mit denjenigen Schlussfolgerungen befindet, welche oben formulirt wurden, andererseits aber zu Gunsten der Annahme spricht, dass das Anwachsen der Färbekraft des Blutes eine obligatorische und constante Eigenthümlichkeit des Hungerns ist. Offenbar werden im Organismus nach dem ersten Hungerversuche keine speciellen Vorrichtungen ausgearbeitet, infolge derer die Färbekraft des Blutes beim wiederholten Hungern mit grösserer Zähigkeit ihre Intensität behaupten könnte.

Es war sehr interessant, die bei Hungerversuchen von mir erhaltenen Resultate mit denjenigen zu vergleichen, welche sich bei Restitution nach wiederholter Carenz ergaben. Wenn es wahr ist, dass bei Carenz die Färbekraft des Blutes steigt, so muss bei Restitution mit Recht ein Sinken der Werthe, welche diese Färbekraft ausdrücken, erwartet werden. Diese Voraussetzung erweist sich in der That schon bei Betrachtung mehrerer einzelner Versuche als richtig. Um das besprochene Verhältniss noch deutlicher an den Tag zu legen, ist in diesem Falle nützlich, die mittleren hämometrischen Zahlen für diese oder jene in Procenten des Endgewichtes der vor-

ausgegangenen Hungerperiode ausgedrückte Gewichtszunahme des Körpers zu berechnen. Zu diesem Ende habe ich alle bezüglichen, sowohl an Männchen, als an Weibchen ausgeführten Versuche berechnet, und zwar auf gleiche Weise, wie das beim Zusammenstellen der Tabelle C der Fall war. Aus leicht begreiflichen Gründen ist es hier angezeigt gewesen, dem Zuwachse an Gewicht Vorzug vor der einfachen Bestimmung der Mittelwerthe für das Hämoglobin je nach den Tagen der Restitutionsperiode zu geben. In die auf diese Weise hergestellte Tabelle E habe ich auch eine Reihe von Mittelwerthen für alle Restitutionsperioden und beide Geschlechter zusammen eingetragen.

Tabelle E.

Restitutionsperiode	Gewichtszunahme in % d. Endgewichtes der vorausgegangenen Hungerperiode	Zahl der Bestimmungen	Hämoglobin	Körpertemperatur
I.	9,8	2	67	38,4
	14,3	7	62	39,0
	18,9	10	61	39,3
	22,5	5	58	39,4
	27,3	5	54	39,2
II.	14,6	8	69	39,3
	17,6	6	67	39,0
	23,2	11	62	39,4
	27,4	4	62	39,3
III.	13,4	1	65	38,8
	19,3	1	60	39,4
	24,8	5	59	39,3
	28,4	8	60	39,3
	32,2	4	61	39,0
Mittel für alle Restitutionsperioden und beide Geschlechter zusammen.	9,8	2	67	38,4
	14,1	16	65	39,0
	18,6	17	63	39,2
	23,5	16	60	39,3
	27,7	17	59	39,3
	32,2	4	61	39,0

Es genügt, einen Blick auf die Tabelle E zu werfen, um sich von der Richtigkeit des bereits oben ausgesprochenen Satzes zu überzeugen. Wir sehen in der That, dass **während der Restitution sowohl nach der I. und II. Carenzperiode, als auch nach der III. ein sehr regelmässiges Sinken derjenigen Werthe sich bemerkbar macht, mit welchen die Färbekraft des Blutes ausgedrückt wurde.** Auch in der letzten Reihe der Tabelle E ist diese Gesetzmässigkeit recht deutlich zu constatiren, wo, dem Gesagten gemäss, alle auf Restitution bezüglichen Data zu-

sammengestellt sind. Ferner bemerken wir, dass bei einer Gewichtszunahme, welche annähernd sich auf je 5 Proc. des Endgewichtes beläuft, die Färbekraft des Blutes um *etwa* 2—3 Theilstriche der Fleischl'schen Scala sinkt. Wenn wir in Tabelle E auch hier und da Abweichungen von dieser Regel finden, so lässt sich dieser Umstand am ungezwungendsten damit erklären, dass in den bezüglichen Fällen aus dieser oder jener Ursache die Zahl der Bestimmungen eine geringere war. Wie dem auch sein mag, in Bezug auf den allgemeinen Sinn der Tabelle E dürfen keine Zweifel aufkommen.

Nachdem nun das von mir an Kaninchen gesammelte Material mit Rücksicht auf seinen Hauptinhalt erschöpft ist, halte ich für unumgänglich, auch einige Nebenumstände mit wenigen Worten zu berühren.

Vor Allem hatte ich beim Studium normaler Verhältnisse Gelegenheit, einige Versuchsthiere, welche, wie gesagt, vollkommen ausreichende Quantität Nahrung bekamen, längere Zeit zu beobachten. Es drängt sich hier von selbst die Frage auf: Wie verhält sich dabei die Färbekraft des Blutes? Mit Bezugnahme auf Versuch Nr. 2, bei welchem während 99 Beobachtungstagen das Körpergewicht des Versuchsthieres von 1000 g auf 1785 g gestiegen war und bei welchem die hämometrischen Werthe in der ersten Zeit um den 50. Theilstrich, am Ende aber um den 70. schwankten, lässt sich behaupten, dass beim Auffüttern der Thiere die Färbekraft ihres Blutes wächst. Wenn wir uns dasjenige ins Gedächtniss rufen, was wir bereits gelegentlich des Auffütterns der Kaninchen, welche zuvörderst absoluter Carenz unterworfen wurden, gesagt haben, so sehen wir, dass das Ergebniss des Versuches Nr. 2 den Resultaten, welche bei Restitutionsversuchen erhalten wurden, gerade entgegengesetzt ist. Es muss indessen hinzugefügt werden, dass in anderen Fällen des Auffütterns anscheinend normaler Thiere, wobei das Gewicht derselben keinen so bedeutenden Zuwachs erfahren hat, auch kein so deutliches Anwachsen der Färbekraft des Blutes sich wahrnehmen liess. Es sei dem wie ihm wolle, nur Eins scheint sicher zu sein: die Färbekraft des Blutes kann beim Auffüttern von Kaninchen, bei denen kein Versuch mit absolutem Hungern vorausgeschickt wurde, eine Neigung zum Anwachsen äussern, im Gegensatz zu Demjenigen, was wir bei zuvörderst dem absoluten Hungern ausgesetzten Thieren zu beobachten Gelegenheit hatten.

Ferner müssen wir Einiges über diejenigen Thiere sagen, welche aus diesem oder anderem Grunde sich im krankhaften Zustande befanden. Hierher gehören die Versuche Nr. 13 und Nr. 23. In dem

erstgenannten Falle war das Thier 1 Monat lang anscheinend normal, worauf sich krankhafte Störungen seitens der Athmungswege und des Intestinalkanals einstellten. Das Allgemeingewicht sank dabei annähernd um 25 Proc. Zum Schluss ist an demselben Thier der Versuch mit absoluter Carenz angestellt worden, welcher auch mit dem Tode des Versuchsthieres endete. Wenn wir die während des Krankseins des Kaninchens an demselben ermittelten Werthe für die Färbekraft des Blutes betrachten, so bemerken wir ab und zu ziemlich hohe Zahlen, und zwar besonders während der ersten Zeit der Krankheit; darauf aber wachsen die hämometrischen Werthe nicht mehr an und zeigen eher die Neigung zum Sinken. Es verdient hervorgehoben zu werden, dass auch beim absoluten Hungern, mit welchem diese Beobachtungsserie beendet wurde, die Färbekraft nicht gestiegen ist. Daraus muss geschlossen werden, dass das Sinken des Körpergewichts, welches durch die Krankheit des Thieres bedingt wird, nicht mit derjenigen Gewichtsabnahme identificirt werden darf, welche bei der absoluten Carenz uns entgegentritt. In dem zweiterwähnten Falle ist das Thier spontan zu Grunde gegangen, wonach man zahlreiche Schmarotzer in der Leber vorgefunden hat. Dieses Kaninchen wurde nahezu 1 Monat beobachtet und bekam während dieser ganzen Zeit die übliche Nahrung. Das Körpergewicht desselben sank innerhalb dieser Zeit von 1130 g auf 906. Die hämometrischen Data sprechen in diesem Falle recht deutlich zu Gunsten der progressiven Abnahme der Färbekraft des Blutes. Auch darf der Umstand nicht übergangen werden, dass im Allgemeinen die hämometrischen Werthe durch kleine Zahlen ausgedrückt werden. Es scheint also auch durch diesen Versuch angedeutet zu sein, dass die Gewichtsabnahme mitunter von der Verminderung der Färbekraft des Blutes begleitet wird. Die Unterschiede in beiden Fällen gegenüber den Versuchen mit vollständigem Hungern können nicht unbemerkt gelassen werden.

Da ich unter meinen Versuchsthieren einige Weibchen zählte, bot sich mir die Gelegenheit, zu wiederholten Malen trächtige Kaninchen zu beobachten, wie das in den Versuchen Nr. 3, 4, 5, 8 und 14 verzeichnet steht. Es fragt sich nun: Wird die Färbekraft des Blutes, insofern dies mit dem Fleischl'schen Hämometer ermittelt werden kann, von der Schwangerschaft beeinflusst? Wenn ich die bezüglichen Zahlen genauer ins Auge fasse, so fällt es mir schwer, eine bestimmte Antwort zu geben, was übrigens leicht verständlich ist, da die Zahl der hierher gehörenden Beobachtungen im Allgemeinen nicht besonders gross ist, ausserdem aber, da die Thiere, selbst unter

normalen Verhältnissen, oft recht erhebliche Tagesschwankungen aufweisen, durch welche der Grundcharakter der Erscheinungen maskirt wird. Ich kann indessen nicht umhin, auf denjenigen allgemeinen Eindruck hinzuweisen, welchen ich aus der Betrachtung aller Data davontrage: es will mir scheinen, als ob in der letzten Zeit der Schwangerschaft die Färbekraft des Blutes bei Kaninchen steige, nach der Entbindung aber ein wenig sinke.

Angesichts des allbekannten Zusammenhanges zwischen der Genitalsphäre und den Eigenschaften des Blutes wäre es recht nützlich, an die vorliegende Serie von Bestimmungen anknüpfend, die Folgeerscheinungen der Castration eingehender zu studiren. Leider verfüge ich nicht über Castrationsversuche an Weibchen. Was die Männchen anbetrifft, so kann ich mich nur auf Versuch Nr. 12 berufen. Nach der einige Tage währenden Beobachtung habe ich das bezügliche Männchen castrirt und setzte darauf die üblichen Bestimmungen fort. Im vorliegenden Falle hat die Castration keinen wahrnehmbaren Einfluss gehabt.

In den Versuchen Nr. 15 und 16 wurden die Thiere, nachdem ihre Haut sorgfältig enthaart war, mittelst indifferenter Masse, im 1. Falle nur am Bauche, im 2. am Bauche und am Rücken bestrichen. Wenn wir die vor dem Versuche gewonnenen Data mit denjenigen, welche an lackirten Thieren erhalten wurden, vergleichen, müssen wir, nach den Mittelwerthen urtheilend, einen infolge des Anstreichens eingetretenen Zuwachs der Färbekraft des Blutes annehmen. Allein ich glaube, dass es kaum möglich wäre, in den entsprechenden Fällen einen directen Zusammenhang zwischen den erwähnten Erscheinungen zu behaupten. Es ist in der That leicht zu bemerken, dass im 15. Versuche, wo nur die Bauchfläche lackirt war, die Färbekraft des Blutes mehr zugenommen hat, als im Versuch 16, in welchem die Bauch- und Rückenfläche angestrichen wurde. Ausserdem bemerken wir, dass auch nach Entfernung der aufgetragenen Masse die Färbekraft des Blutes im Versuch 15 zu steigen nicht aufhört, im Versuch 16 aber ein wenig abnimmt. Angesichts des Gesagten scheint mir der Einfluss der Lackirung auf die Färbekraft des Blutes recht problematisch zu sein.

Zuletzt müssen die von mir unternommenen Studien über den Einfluss der Anthraxinfection auf die Färbekraft des Blutes angeführt werden. Hierher gehören die Versuche Nr. 17, 18, 19, 20, 21 und 22. Das positive Resultat der Impfung ist von uns in den Versuchen Nr. 17, 21 und 22 notirt worden. In dem ersten derselben ist der tödtliche Ausgang ziemlich spät eingetreten, so dass das Thier während einiger

Tage beobachtet werden konnte. Dabei constatirte man eine un bedeutende Zunahme der Färbekraft des Blutes. Im 21. Versuch inficirten wir das Thier mit Anthrax am 7. Tage der absoluten Carenz Das Kaninchen ging darauf am 3. Tage ein. Die hämometrischen Werthe bieten denselben allgemeinen Charakter, wie bei hungernden Individuen. Im 22. Versuche haben wir das Versuchsthier ebenfall während des Hungerns der Infection ausgesetzt, und zwar zu eine Zeit, wo ein deutliches Anwachsen der hämometrischen Zahlen be merkbar war. Der Tod erfolgte in diesem Falle noch rascher, so dass es ganz unmöglich war, die hämometrischen Bestimmungen an bereits inficirtem Kaninchen auszuführen. Was die übrigen Versuch anbetrifft, so haben wir auch in diesen Fällen hungernde Thiere mi Anthrax inficirt, ohne dass es uns gelungen wäre, sich bei der Unter suchung des Blutes und der Organe über die stattgefundene Infection zu überzeugen. Auch hier boten die hämometrischen Werthe im All gemeinen keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den bezüglichen Befunden bei Thieren, welche nur hungerten. Selbstverständlich lieg mir der Gedanke fern, diese Versuche zur Lösung dieser äussers wichtigen Frage für ausreichend zu halten. Indessen glaube ich da Recht zu haben, auf Grund der oben aufgezählten Data die Behaup tung aufzustellen, dass bei so acuter Infection, wie diejenige mittels Anthrax, die Färbekraft des Blutes sowohl bei hungernden, als aucl normalen Kaninchen weder nach dieser, noch nach jener Richtung hin sich besonders augenfällig verändert.

Indem ich nun zu den Versuchen an Hunden übergehe, muss ich vor Allem bemerken, dass auch diese Thiere eine Zeit vor dem Hungern, also bei normalen Verhältnissen, beobachtet wurden, wobei sie unter denselben allgemeinen Bedingungen lebten, wie Kaninchen Ihre Nahrung bestand aus Brühe mit Fleisch, Kartoffeln und Grütze, und zwar in vollkommen ausreichender Quantität.

Durch Benutzung derjenigen Bestimmungen der Färbekraft des Blutes, welche vor der Hungerzeit ausgeführt wurden, bin ich auf Grund eines ziemlich bedeutenden Materials in der Lage auch bei Hunden einige Zahlen für die Norm aufzustellen. Aus 53 an 7 Hunden (alle Männchen) gemachten Bestimmungen ergiebt sich, dass bei mittlerem Gewichte von 7913 g und mittlerer Temperatur von 39,1° C. die Färbekraft des Blutes dem Theilstriche 75 der Fleischl-schen Scala entspricht. Wenn wir diese Zahlen mit den bei Kaninchen festgestellten vergleichen, bemerken wir sofort einen bedeutenden Unterschied, welcher zeigt, dass bei Fleischfressern die Färbekraft des Blutes grösser ist, als bei Pflanzenfressern.

Was die Hungerversuche anbetrifft, so habe ich mich mit der Herstellung nur zweier Tabellen begnügt. Die erstere von denselben veranschaulicht, wie sich die hämometrischen Mittelwerthe je nach den Hungertagen, und die zweite, wie sich dieselben je nach den Gewichsverlusten (in Procenten des Anfangsgewichts) verändert haben. Auf die Art und Weise, auf welche diese Tabellen construirt sind, will ich mich nicht weiter einlassen, da ich dabei die bereits bekannten Regeln befolgte.

Tabelle F.

Hungertag	Zahl der Bestimmungen	Gewicht	Temperatur	Hämoglobin	Hungertag	Zahl der Bestimmungen	Gewicht	Temperatur	Hämoglobin
1	6	6883	75	39,0	15	4	5258	99	38,5
2	6	6617	79	39,0	16	4	5080	99	38,3
3	6	6415	79	38,6	17	2	4655	103	38,7
4	6	6273	84	38,8	18	3	5040	102	38,4
5	6	6042	88	38,6	19	3	4923	100	38,3
6	6	5998	86	38,7	20	3	4787	97	38,2
7	6	5662	90	38,6	21	3	5000	101	37,7
8	6	5670	90	38,6	22	3	4563	103	37,8
9	6	5513	92	38,6	23	3	4397	105	37,7
10	5	5592	98	38,4	24	2	4380	102	37,6
11	5	5473	98	38,3	25	2	4250	105	37,5
12	4	5313	101	37,5	26	2	4165	106	37,1
13	4	5323	99	38,4	27	2	3730	102	36,0
14	4	5213	99	38,2					

Tabelle G.

Geschlecht	Zahl der Bestimmungen	Gewichtsverlust in % des Anfangsgewichts	Hämoglobin	Temperatur
Männchen	6	3,8	81	39,1
	10	9,7	83	38,8
	11	14,1	80	38,7
	16	18,6	90	38,6
	14	23,4	94	38,6
	12	28,7	97	38,5
	14	33,4	96	38,3
	15	38,0	99	37,3
	6	43,8	104	37,6
	5	48,0	109	37,1
	2	55,1	91	37,4

Die allgemeine Abschätzung der in den Tabellen F und G angeführten Data führt uns zur Schlussfolgerung, dass beim Hunde die Färbekraft des Blutes während absoluter Carenz starken Veränderungen unterworfen ist. Aus Tabelle F er-

sehen wir, dass die Färbekraft des Blutes mit jedem Hungertage anhebt, wiewohl nicht mit voller Regelmässigkeit. Doch zeigt Tabelle G eine Reduction dieser Abweichungen bei entsprechender Gruppirung des Materials. Mit grosser Sicherheit kann behauptet werden, dass bei vollkommener, bis zu einem der Hälfte des Anfangsgewichtes gleichen Gewichtsverluste geführter Carenz die Färbekraft des Blutes etwa um 35 Proc. wachsen kann. Offenbar existirt bei Hunden keine so (verhältnissmässig) genaue Beziehung zwischen den Procentwerthen der Gewichtsverluste und der Zunahme der Färbekraft des Blutes wie bei Kaninchen. Daraus ist indessen ersichtlich, von wie grossem Nutzen es war, die Bestimmungen systematisch von Tag zu Tag während einer ganzen Hungerperiode auszuführen.

Ich hatte keine Gelegenheit, bei Hunden Versuche mit wiederholtem Hungern anzustellen, auch habe ich die Restitutionserscheinungen bei diesen Thieren nicht studirt. Doch glaube ich, dass man in dieser Hinsicht auch bei Hunden dieselben Resultate ermittelt haben würde wie bei Kaninchen. Die Vergleichung der Tabellen F und G mit A, B und C bekräftigt uns thatsächlich in der Meinung, dass der Grundcharakter der Reaction seitens der Hunde und Kaninchen ein gleicher ist. Wir können demnach behaupten, dass die mittelst des Fleischl'schen Hämometers bestimmte Färbekraft des Blutes, unter den bereits angedeuteten Umständen, während absoluter Carenz, sich sowohl bei den Pflanzen-, als auch Fleischfressern in nahezu gleichem Sinne, und zwar in ansteigender Richtung, ändert.

In den vorausgegangenen Tabellen habe ich zu wiederholten Malen die Data angeführt, welche sich auf Temperatur und Gewicht hungernder Thiere beziehen. Hierher gehören die Reihen von Zahlen in den Tabellen A, B, C, D, E, F und G. Es ist nicht meine Aufgabe, diese Data eingehend zu besprechen; übrigens habe ich schon Gelegenheit genommen, die Angaben über das Gewicht zu benutzen. Es bleibt mir übrig, darauf hinzuweisen, dass, wie bei Kaninchen, so auch bei Hunden sich bereits zu Anfang der Carenz das Sinken der Körpertemperatur einstellt, welches zu Ende der Hungerperiode bei Kaninchen etwas niedrigere Werthe erreicht, als bei Hunden; im Allgemeinen pflegt die Körpertemperatur in den ersten Phasen des Hungerns bei Kaninchen viel steiler zu sinken, wie bei Hunden.

V.

Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

Klinische hämatologische Notizen.

Von

Dr. G. Gabritschewsky,
Privatdocent an der Universität zu Moskau.

(Hierzu Tafel II.)

Die farbenanalytische Untersuchungsmethode, welcher wir in der letzten Zeit sehr interessante Resultate der normalen und pathologischen Anatomie verdanken, kann, wie es scheint, auch dem Kliniker vielfach Dienste erweisen, und zwar zunächst für die Diagnose der Erkrankungen des Blutes und der blutbereitenden Organe. Die Arbeiten von Prof. Ehrlich haben der Blutuntersuchung neue Wege gebahnt, allein die klinische Bedeutung derselben ist bis jetzt noch gering, vielleicht aber nur deshalb, weil klinisch die farbenanalytische Methode sehr selten angewendet wird. Klinische Untersuchungen in dieser Richtung sind sicher nicht überflüssig, und ich erlaube mir hier, einige Fälle der Bluterkrankung zu beschreiben, die mir in der medicinischen Klinik in Strassburg zugänglich waren.

I. Ueber diejenigen Erythrocyten, welche sich mit Methylenblau färben.

Prof. Ehrlich hat zuerst darauf hingewiesen, dass bei Kaninchen, sowie auch bei Menschen bei verschiedensten Krankheiten und besonders in Fällen von schweren Anämien, sich Erythrocyten (rothe Blutkörperchen) finden, welche die Eigenschaft haben, sich mit Hämatoxylin und Methylenblau mehr oder weniger intensiv zu färben. Die dem zu Grunde liegende Veränderung der Blutscheiben glaubt Ehrlich als eine fortschreitende Coagulationsnekrose auffassen zu müssen und er bemerkt dabei, dass diese Entartung von Favre und Celli[1]) bereits früher bei Malariakranken aufgefunden worden ist.

---

1) Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben. Charité-Annalen. X. Bd. 1885.

Im Jahre 1888 haben Prof. Foa und Prof. Mondino[1]) gesehen, dass bei Behandlung getrockneten Blutes mit Methylenblau und durch nachträgliche Einwirkung von Ueberosmiumsäure ein Kranz von kleinen blauen Körnchen oder ein blaues Maschenwerk sich bildet, und hielten dieses für Ueberreste der Kernsubstanz.

Im vergangenen Jahre haben Celli und Guarneri (l. c.) wieder solche Erythrocyten beschrieben, die mit Methylenblau punkt- und strichförmige Färbung zeigen. Diese theilweis färbbaren Erythrocyten finden sich nach der Angabe jener Autoren nicht nur bei Malaria, sondern auch bei Morbus maculosus Werlhofii, Masern, Scharlach, Pocken, Typhus, verschiedenen Anämien, Pneumonie u. s. w., ja sogar im Blute von anscheinend gesunden Personen.

Endlich auf dem letzten (X.) internationalen Congress in Berlin hat Prof. Maragliano auf gewisse künstliche und pathologische Veränderungen der Erythrocyten hingewiesen, wobei die letzteren mit basischen Farben sich färben.

Ueber das Wesen und die pathognomonische Bedeutung der mit Methylenblau sich färbenden Erythrocyten gehen die Meinungen der Autoren sehr auseinander, und es sind neue Untersuchungen auf diesem Gebiete gewiss wünschenswerth. — Meine Untersuchungen in dieser Richtung wurden folgendermaassen ausgeführt: Nach der von Ehrlich angegebenen trockenen Methode der Blutuntersuchung wurde das Blut verschiedener Kranker mit einer gesättigten, mit gleichen Theilen Wasser verdünnten Lösung von Methylenblau gefärbt. Da bei der einfachen Färbung mit Methylenblau die normalen Erythrocyten zu blass aussehen, habe ich eine gleiche Anzahl Blutpräparate einer Doppelfärbung mit Eosin und Methylenblau unterworfen. Die Doppelfärbung wird folgendermaassen ausgeführt: Zuerst werden die durch Hitze oder durch eine Mischung von absolutem Alkohol und Aether ana (während 30 Minuten) fixirten Deckgläschenpräparate auf 5 Minuten in eine Lösung von Eosin (1 auf 100 Theile einer 60proc. Alkohollösung, vor dem Gebrauch noch zu gleichen Theilen mit destillirtem Wasser verdünnt) eingelegt, hierauf in Wasser abgespült und mit concentrirter wässriger Methylenblaulösung, welche ebenfalls mit gleichem Volumen destillirten Wassers versetzt wird, während ½—1 Minute nachgefärbt, in Wasser abgespült, in der Luft ausgetrocknet und in Canadabalsam eingeschlossen.

---

1) Citirt in der folgenden Arbeit von Prof. A. Celli und E. Guarneri, Ueber die Aetiologie der Malariainfection. Fortschritte der Medicin. Nr 14. 1889. S. 524.

Bei der einfachen Färbung mit Methylenblau sehen die normalen Erythrocyten gelb aus, oder gelb mit einer sehr leichten blauen Beifärbung, die erkrankten Erythrocyten färben sich mehr oder weniger intensiv blau mit einer leichten gelben Beifärbung. Am intensivsten färben sich blau die Kernsubstanz der gekernten Erythrocyten, dann folgt der Reihe nach schwächer sich färbend der Kern und das Protoplasma der kleinen Lymphocyten, nachher der Kern der mehrkernigen Leukocyten, weiter der Kern und das Protoplasma der Uebergangsformen der Leuko-Lymphocyten und endlich sehr schwach blau gefärbt ist das Protoplasma der mehrkernigen Leukocyten. Bei der doppelten Färbung erscheinen die normalen Erythrocyten rosa gefärbt, die erkrankten dagegen blauroth. Die Kernsubstanz färbt sich bei allen Leukocyten wie bei der einfachen Färbung blau, das Protoplasma der Leukocyten roth; bei den eosinophilen Zellen wird die Körnung intensiv purpurroth. Die Blutplättchen nehmen die gemischte Eosin-Methylenblaufärbung an.

Ich werde mich auf die Beschreibung der Erythrocyten nach den Methylenblaufärbungen beschränken, obgleich ich auch bei anderen Färbungsmethoden die erkrankten Erythrocyten leicht von den normalen unterscheiden konnte.

Auf diese Weise wurde das Blut bei folgenden Krankheiten untersucht: Tuberculosis pulmonum, Typhus abdominalis, Diabetes mellitus, Cancer ventriculi et hepatis, Emphysema pulmonum, Asthma bronchiale, verschiedenen Formen der Anämie, Leukämie u. s. w., dann bei gesunden Personen von verschiedenem Alter, speciell auch bei Neugeborenen. Es stellte sich heraus, dass die mit Methylenblau sich färbenden Erythrocyten nur bei verschiedenen Anämien und Leukämien sich nachweisen liessen.

Bevor ich aber zur näheren Besprechung dieser Fälle schreite, möchte ich eine allgemeine Bemerkung über die Färbbarkeit der Erythrocyten machen. Ein normaler, lebender Erythrocyt, der im kreisenden Blute sich befindet (d. h. sein Discoplasma), kann, soweit es uns bis jetzt bekannt ist, durch keine Farben gefärbt werden. Man kann also den lebenden Erythrocyt als „achromatophil“ bezeichnen. Wenn aber der Erythrocyt rasch abstirbt, wenn er z. B. auf einem Deckgläschen fixirt wird, so färbt sich derselbe sehr leicht mit Anilinfarben, er wird also „chromatophil“ und eigentlich „monochromatophil“, denn ein solcher Erythrocyt nimmt aus dem Gemisch von verschiedenen Farben stets nur eine Farbe auf, z. B. aus Eosin-Methylenblaumischung nur das Eosin.

Endlich nimmt der Erythrocyt bei gewissen Veränderungen des

Discoplasmas nicht nur die eine bestimmte Farbe an, sondern zugleich zwei, drei und mehr, kurz er wird dann „polychromatophil“. Zu dieser Kategorie der Erythrocyten muss man auch diejenigen zählen, welche sich zugleich mit Eosin und Methylenblau färben. Da diese Nomenclatur wegen ihrer Einfachheit einen entschiedenen Vorzug besitzt, so möchte ich dieselbe fürderhin beibehalten und nunmehr von den polychromatophilen Erythrocyten sprechen.

Gelegentlich möchte ich hier bemerken, dass ähnliche Tinctionseigenschaften auch die normalen und pathologisch veränderten oder abgestorbenen Leukocyten (mehrkernige neutrophile) zeigen. Der normale Leukocyt ist stets chromatophil, indem der Kern sich von Eosin-Methylenblaugemisch rein blau, das Protoplasma aber rein röthlich färbt. Die abgestorbenen Leukocyten (im Sputum der Phthisiker oder in eitrigen Exsudaten) zur Zeit der Anhäufung von verschiedenen Bacterien in denselben färben sich zugleich mit Eosin und Methylenblau, werden also polychromatophil.

1. In dem ersten Falle, den ich ausführlicher beschreiben will, da er auch in anderer Beziehung von klinischem Interesse ist, handelt es sich um ein junges Mädchen von 24 Jahren, Marie A. Die Kranke stammt aus neuropathisch belasteter Familie: eine Schwester ist an Gehirnentzündung gestorben, die Tante ist in einer Irrenanstalt; die Eltern sollen nach den Angaben der Kranken gesund sein. Patientin hat mit 4 Jahren Masern gehabt. Bis zum 12. Jahre litt dieselbe an Ascariden, welche zu verschiedener Zeit im Ganzen 4—6 Stück abgingen. Mit dem 15. Jahre hat die Kranke ihre Menses bekommen, welche bis zum 19. Jahre stark waren, nachher aber bedeutend schwächer wurden. Vor 2 Jahren bemerkte die Kranke, dass sie immer blässer und blässer wurde, der Appetit nahm ab und es stellten sich mit jeder Menstrualperiode Kopfschmerzen ein. Es ist noch zu bemerken, dass sie einmal im Laufe des letzten Jahres während 1 Woche etwas Blut mit jedem Stuhlgang entleerte. Durchfälle aber waren nicht vorhanden. Seit dem 11. Juni bekam die Kranke heftige Kopfschmerzen und am 13. Juni trat sie in das Spital ein.

Die Kranke ist gut gebaut, mit ziemlich reichlich entwickeltem Panniculus. Die Färbung der Haut ist gelblich-blass. Die Temperatur normal, aber schon am 2. Tage ihres Spitalaufenthalts fing die Temperatur an zu steigen (bis 39,5), mit eimem intermittirenden Charakter. Während dieses Zustandes, welcher bis zum 22. Juni dauerte und durch Chinin 1,0 pro die beseitigt wurde, hat die Kranke keinen Frost und Schweiss gehabt. Früher hatte sie niemals an einem dergleichen Fieber gelitten. — Die Respirationsorgane sind normal. Von Seiten des Magens sind keine Abnormitäten vorhanden. Die Kranke hat die ganze Zeit im Spital beinahe jeden Tag Stuhlgang, derselbe ist breiig, sehr dunkel gefärbt, von alkalischer Reaction und enthält Schleim. Bei mikroskopischer Untersuchung findet man ausser den gewöhnlichen Bestand-

theilen der Fäces eine sehr grosse Zahl von Trichomonas intestinalis (die mittlere Grösse 10 μ), welche aber am Ende des Spitalaufenthalts beinahe ganz aus den Fäces verschwunden sind. Zum Schluss kann man nur vereinzelte lebendige Individuen finden, die meisten sind todt. Die Leber ist nicht vergrössert, die Milz nur zur Zeit des Fiebers dem Ergebnisse der Percussion nach ein wenig. Im Urin kein Eiweiss und Zucker.

Herztöne rein. Kein Geräusch in der Vena jugularis. Die Hauptveränderungen sind im Blute.

Tabelle 1.

	Die Zahl der Erythrocyten (nach Thoma-Zeiss)	Verhältniss der Leukocyten zu den Erythrocyten	Hämoglobingehalt
16. u. 28. Juni	3000000	1 : 300	30 Proc.
7. Juli	3800000	—	48 Proc.

Die mikroskopische Untersuchung ergab eine leichte Poikilocytosis oder Schistocytosis nach Ehrlich. Die Grösse der Mikrocyten 4 μ, Normocyten 6—8 μ und Makrocyten 10—12 μ. In den gefärbten Präparaten erkennt man sofort die polychromatophilen Erythrocyten, zuerst, als die Kranke ins Spital kam, in grosser Anzahl, ungefähr 10—12 in jedem Gesichtsfelde des Mikroskops bei 500facher Vergrösserung, dann aber, als die Kranke sich bedeutend erholte, wurden diese Zellen wenigstens 3 mal spärlicher. Die ausführliche Besprechung dieser Erythrocyten folgt nach der allgemeinen klinischen Beschreibung der Fälle. Haemophilum (Plasmodium) malariae ist weder in diesem, noch in den folgenden Fällen vorhanden.

2. Joseph L., ein Knabe von 2½ Jahren, hat seit seiner Geburt auf der oberen Lippe eine Geschwulst (Angioma cavernosum), welche, da er fortwährend daran kratzte, stark blutete und endlich eine hochgradige Anämie verursachte.

Der Knabe sieht sehr blass aus, fiebert (37,2—38,8), keine Abnormitäten an den inneren Organen.

Die Milz, Leber und Lymphdrüsen sind nicht vergrössert. Die Resultate der Blutuntersuchung waren:

Tabelle 2.

	Zahl der Erythrocyten	Verhältniss d. Leukocyten zu den Erythrocyten	Mehrkernige neutrophile Leukocyten	Lymphocyten	Uebergangsformen	Gekernte Erythrocyten	Eosinophile Leukocyten
4. Februar, den anderen Tag nach der Operation der Geschwulstexcision	2500000	1 : 160	63,5	19,0	13,4	4,1	0
15. Februar	2800000	1 : 163	—	—	—	—	—
21. „	3800000	1 : 209	61,7	25,6	10,0	2,3	0,4

Ausserdem, bei mikroskopischer Untersuchung, polychromatophile Erythrocyten, obgleich etwas spärlicher, als in dem ersten Falle.[1])

3. Den 3. Fall (der sich nur einmal in der Ambulanz der Klinik vorstellte) konnte ich leider nicht persönlich beobachten. Ich verdanke Herrn Docenten Dr. Minkowski die Blutpräparate und eine kurze Notiz über den Befund bei der Untersuchung des Kranken.

Bernhard W., 44 Jahre, Polizeidiener. Grosser, etwas blass aussehender Mann, von kräftigem Bau, klagt über eine Geschwulst im Leibe. Abdomen besonders links stark aufgetrieben, linkes Hypochondrium vorgewölbt. Milz ist sehr stark vergrössert und reicht beinahe bis zur Symphysis ossium pubis. Die Leber ist nicht vergrössert, die Lymphdrüsen nur bis Bohnengrösse, Schmerzhaftigkeit bei der Percussion des Sternums.

Die mikroskopische Untersuchung ergab eine exquisite Leukämie. Die polychromatophilen Erythrocyten sind vorhanden, aber ihre Zahl ist noch geringer, als in den ersten 2 Fällen, dagegen konnte ich mich bei diesen Präparaten überzeugen, dass auch das Protoplasma einiger gekernten Erythrocyten sich ebenfalls mit Methylenblau färbt, was für das Wesen und die Bildung der polychromatophilen Erythrocyten von grosser Bedeutung ist, wie wir es später auseinandersetzen wollen.

4. Die Kranke E. G., 43 Jahre, stammt aus einer gesunden Familie. Der Vater starb an Schlagfluss, die Mutter lebt und ist gesund. Patientin ist verheirathet, hat 3 gesunde Kinder. Erste Entbindung war schwer, die beiden anderen normal. Patientin litt lange Zeit an einer Hautkrankheit an den Händen, die jetzt geheilt ist. Zur Fastnacht dieses Jahres bekam sie die Influenza und seitdem kränkelt sie.

Status praes. vom 23. April. Die Patientin ist sehr abgemagert, sehr blass im Gesicht. Temperatur 40,5 beim Eintritt in das Spital. Thorax ist flach, die Respirationsexcursionen sind abgeschwächt; es besteht Dyspnoe. Bei der Percussion findet sich in den unteren Partien der Lungen eine Dämpfung, welche links bis zum unteren Drittel der Scapula, rechts bis zum Angulus scapulae reicht. Vorn über den untersten Partien der Lungen und hinten, beiderseits bis zur Mitte der Scapula, reichliche Rasselgeräusche bei scharfem vesiculärem Inspirium und verstärktem Exspirium. In den untersten Partien der Lungen ist das Athmungsgeräusch, sowie Pectoralfremitus abgeschwächt. Die Probepunction ergiebt beiderseits rein seröses Exsudat. Das Sputum ist schleimig-eitrig, zuweilen mit Blutspuren vermengt. Keine Tuberkelbacillen gefunden. Die Herzdämpfung ist nicht merkbar vergrössert. Herztöne sind rein. Der Puls ist sehr beschleunigt (120—140), weich, klein, fast fadenförmig.

Die Leber überragt den Rippenbogen nicht. Milz percussorisch nach unten vergrössert. Der Appetit ist sehr mässig; die Zunge ist belegt; ein stark saurer Geruch kommt aus dem Munde. Der Leib ziemlich gespannt, nicht aufgetrieben. Kein Ascites. Stuhlgang nichts Besonderes. Der Urin enthält keinen Zucker, Spuren von Eiweiss (nur den ersten Tag, nachher nicht).

---

1) Dieser Fall wurde von mir in Berlin in der chirurgischen Klinik des Prof. v. Bergmann beobachtet.

Die Patientin erholte sich in der nächsten Zeit unter dem Gebrauch von Jodkali und Carbolinhalationen. Das Fieber liess nach, die Patientin bekam Appetit, und die Kräfte derselben kehrten allmählich wieder; nach einem Monat konnte die Patientin schon im Garten spazieren gehen.

Zum 12. Juni sind die Erscheinungen auf den Lungen ganz zurückgegangen; die Percussion ergiebt nichts Abnormes, die Auscultation nur hinten unten rechts ganz spärliches kleinblasiges Rasseln. Im Verlauf ihres Spitalaufenthalts hatte Patientin verschiedentlich Nasenbluten, welches einmal derartig stark war, dass eine hintere Nasentamponade nothwendig wurde. Plötzlich bekommt die Patientin einen heftigen Schüttelfrost mit Kopfschmerzen. Bei der Untersuchung wird wieder ein Exsudat vorgefunden, dieses Mal — wie die Probepunction zeigt — von leichter Trübung mit hämorrhagischer Beimischung. Reichlich schwammiges, sanguinolentes Sputum und fast täglich heftiges Nasenbluten. Bald darauf sind an mehreren Stellen der Haut subcutane Hämorrhagien eingetreten. Die Untersuchung des Blutes (das 1. Mal 48 Stunden, das 2. Mal 24 Stunden vor dem Tode) ergiebt Folgendes:

TABELLE 3.

	Zahl der Erythrocyten	Zahl d. Leukocyten	Verhältniss d. Leukocyten zu den Erythrocyten	Hämoglobingehalt	Mehrkernige neutrophile Leukocyten	Lymphocyten und Myelocyten	Gekernte Erythrocyten	Eosinophile Leukocyten
18. Juli	1656000	184000	1 : 9	15 %	2 %	91,8 %	0,2 %	6 %
19. „	1200000	190000	1 : 6,3	10 %	—	—	—	—

Nach vielen wiederholten Untersuchungen wurden einige polychromatophile Erythrocyten gefunden, sowohl ohne, als auch mit Kernen. Die Blutzellen sind morphologisch und tinctoriell hochgradig verändert. Die Erythrocyten haben bei der Tinction eine Kastanienfarbe angenommen und sind meistens in Haufen zusammengeballt. Die Myelocyten, welche sich massenhaft im Blute finden, zeigen in ihrem Kern und Protoplasma Vacuolen von verschiedener Grösse und hellere Streifen und Flecken, welche keine besondere Structur aufweisen. Die mehrkernigen neutrophilen Leukocyten sind sehr spärlich und haben eine gemischte Eosin-Methylenblaufärbung des Protoplasmas angenommen.

Es sind also in diesem Falle von wahrscheinlich acuter Leukämie nicht nur eine einfache Vermehrung der Leukocyten im Blute, sondern auch Degenerationsveränderungen in denselben vorhanden. Und das würde mit dem Befund von Löwit übereinstimmen, welcher darauf hinweist, dass im leukämischen Blute die Mehrzahl der vorhandenen Leukocyten (Lymphocyten?) keinerlei amöboide Bewegungen ausführen, während wenige weisse Blutkörperchen solche Bewegungen in der bekannten Weise zeigen.[1])

Bei der Section ergab sich als das Wesentlichste: Hochgradige Blässe sämmtlicher Gewebe. In den Lungen rothe Stellen von aspirirtem Blut. In dem linken Pleurasack wenig (200 ccm) Flüssigkeit von hell-

1) Löwit, Beiträge zur Lehre von der Leukämie. Sitzungsberichte der k. Akad. d. Wiss. XCV. Bd. A. III. S. 240. Wien 1887.

rother Farbe mit leichter Trübung. Rechte Lunge, mit Ausnahme der Spitze, adhärent. Das Herz ist vergrössert (15 und 11 cm); der Herzmuskel, die Trabekel und Papillarmuskeln leicht fettig degenerirt. Im Innern des Herzens, sowie auch in den grossen Venen zahlreiche speckige Gerinnsel. — Die Leber ist blass und theilweise fettig degenerirt, sie wiegt 1750 g. Die Milz ist vergrössert — 450 g, blass, sonst nichts Besonderes. Die Lymphdrüsen sind nicht vergrössert, von grauer Farbe und etwas durchscheinend. Das Knochenmark ist weiss, mit grünlichen Partien durchsetzt, die rothe Substanz fehlt fast vollständig.

Bei der mikroskopischen Untersuchung gefärbter Deckgläschenpräparate aus Milz und Knochenmark der Rippen findet man dieselben zelligen Elemente, wie auch im Blute.

5. Bei dem letzten Falle endlich, wo ich die polychromatophilen Erythrocyten gefunden habe, handelt es sich um ein 22 Jahre altes Mädchen, welches den 1. Juli an Typhus abdominalis erkrankte. Nach 3 Wochen stellte sich ein Recidiv ein und zugleich eine Phlebitis et thrombosis venae femor. sinistrae. Seit den 28. Juli ist die Patientin fieberlos.

Die Untersuchung des Blutes ergab Folgendes:

Tabelle 4.

	Zahl der Erythrocyten	Zahl der Leukocyten	Mehrkernige neutrophile Leukocyten	Lymphocyten	Uebergangsform	Eosinoph. Leukocyten
16. Juli	4800000	4700	56,6 %	35,2 %	6,6 %	1,6 %
14. "	3700000	6000	76,72 %	19,22 %	3,86 %	0,2 %
28. "	4100000	5000	70,0 %	20,0 %	9,4 %	0,6 %

Bei der ersten Untersuchung vom 16. Juni waren keine polychromatophilen Erythrocyten nachzuweisen, bei der zweiten aber, wo schon eine beträchtliche Anämie eingetreten ist, konnte man die erkrankten Erythrocyten sehr leicht finden. Mit dem Nachlass des Fiebers und bedeutender Vermehrung der Erythrocyten, d. h. mit der Abnahme der Anämie sind bei der dritten Untersuchung am 28. Juli keine polychromatophilen Erythrocyten mehr gefunden worden.

Aus der Betrachtung der angeführten Fälle ersehen wir, dass bei den schweren Formen von Anämie verschiedenen Ursprungs die polychromatophilen Erythrocyten auftreten. Diese Erythrocyten sind meistens grösser, als normale (10—12 μ), und gehören also zu den Megalocyten; nur 1 mal habe ich einen polychromatophilen Mikrocyt gefunden. Im Vergleich zu den normalen Erythrocyten haben die polychromatophilen kein homogenes Protoplasma; die Biconcavität ist wenig oder gar nicht ausgesprochen. Die bläuliche Färbung dieser Erythrocyten ist diffus, und niemals konnte ich mich überzeugen, dass die Methylenblaufärbung sich auf eine besondere Partie des Erythro-

cyten allein beschränkte. Es scheint ferner, dass die Haltbarkeit der polychromatophilen Erythrocyten geringer ist, als die der normalen, denn sehr oft findet man diese Zellen zerrissen, besonders oft in der Mitte. Die Reaction auf Eisen mit Salzsäure und Ferrocyankalium ergab bei den erkrankten Erythrocyten ein negatives Resultat. Ich muss hier bemerken, dass die von mir beobachteten erkrankten Erythrocyten sich wesentlich von den Erythrocyten, welche von Celli und Guarneri bei verschiedenen Krankheiten gefunden und in Abbildungen (l. c. Taf. III, Fig. 35—38) dargestellt sind, unterscheiden.

Es wurde schon erwähnt, dass Ehrlich diese Veränderung der Erythrocyten als Aeusserung einer Coagulationsnekrose des Discoplasmas betrachtet. Ich möchte aber bemerken, dass die Entstehung der polychromatophilen Erythrocyten auch auf anderem Wege denkbar ist, und ich glaube diese Erythrocyten mit mehr Recht als solche ansehen zu dürfen, die in ihrer Entwicklung auf einer gewissen Stufe stehen geblieben sind. Dafür spricht erstens der Befund der gekernten Erythrocyten (wie bei Leukämien, so auch bei Anämien, z. B. Fall 2), deren Protoplasma sich auch mit Methylenblau färbt; zweitens die Thatsache, dass bei den Vögeln und Reptilien die jüngsten Formen der Erythrocyten sich auch lebhafter mit Methylenblau färben, als die völlig entwickelten Erythrocyten (vgl. Taf. II, Fig. 1 u. 2).

Es ist wohl schwer, anzunehmen, dass die jüngsten Stadien der Erythrocyten, als welche die gekernten Erythrocyten bekanntlich aufgefasst werden, bereits einem degenerativen Process verfallen sind, und das um so mehr, da die polychromatophilen gekernten Erythrocyten, wie es scheint, sich ebenso lebhaft vermehren, wie die monochromatophilen; denn in den Kernen der ersteren findet man zahlreiche Theilungsfiguren, die gewiss eine schwere Erkrankung ausschliessen (Taf. II, Fig. 1 *d, e*). Vielmehr ist es denkbar, dass im Laufe der schweren Anämien Verhältnisse bestehen, welche die Metamorphose des Protoplasmas der Lymphocyten zu den gekernten Erythrocyten und der letzteren zu den gewöhnlichen Erythrocyten verlangsamen (und fehlerhaft machen), indem die Bildung des Hämoglobins erschwert wird. Es sollen auch nach Ehrlich's Angabe die erkrankten Erythrocyten desto schwächer sich mit Methylenblau färben, je ärmer sie an Hämoglobin sind.

Allerdings ist die Frage über das Wesen der polychromatophilen Erythrocyten noch nicht erledigt, denn es ist möglich, dass in verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen das Discoplasma der Erythrocyten dennoch dieselben Tinctionseigenschaften zeigt. In dieser Richtung ist es wünschenswerth, die Erythrocyten

im frischen Knochenmark des Menschen zu untersuchen, um festzustellen, dass die polychromatophilen Erythrocyten in physiologischen Bedingungen der Blutbildung nicht vorkommen. Die Fälle meiner Beobachtung, in welchen ich die polychromatophilen Erythrocyten gefunden habe, erweckten in mir den Eindruck, als ob diese erkrankten Erythrocyten die Folge, nicht aber die Ursache der schweren Anämie sind. Bei dem Fall 5 z. B. erscheinen die polychromatophilen Erythrocyten nicht vor der Anämie, sondern zu gleicher Zeit mit derselben, und verschwinden aus dem Blute, sobald das letztere reichlicher an Hämoglobin und Zellen wird.

II. Ueber die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute bei Asthma bronchiale.

Fr. Müller und Gollasch[1]) haben gezeigt, dass das Sputum der Asthmatiker fast ausschliesslich aus eosinophilen Zellen, die wir gewöhnlich im Blute finden, besteht. Ausser in den Sputis der Asthmatiker finden sich die eosinophilen Zellen bei Bronchitis acuta und chronica, wogegen bei Phthisis pulmonum und Bronchitis foetida die eosinophilen Zellen nicht nachzuweisen sind. Diese interessante Thatsache veranlasste mich, die Ursache der Anhäufung der eosinophilen Zellen in gewissen Sputis im Blute zu suchen. Schon in dem 1. Falle von Asthma bronchiale, der mir zur Verfügung stand, konnte ich im Blute des Kranken eine Vermehrung der eosinophilen Zellen nachweisen. Bald darauf habe ich auch bei 2 anderen Fällen von Asthma bronchiale dasselbe gefunden.

6. H., 28 Jahre. Der Vater des Kranken ist gesund, die Mutter leidet an Magenbeschwerden. Der Kranke fühlte sich immer gesund. Mit 18 Jahren trat er ins Militär, er konnte damals jede Arbeit ausführen. Im Januar 1890 erkrankte er an Influenza; seitdem fühlt der Kranke eine Schwäche, hustet und allmählich stellten sich Athembeschwerden ein, besonders während der Nacht. Jeden Monat bekommt der Kranke 2—3 Anfälle, welche von einer Druckempfindung in der Brust, Husten und schleimig-zähem Auswurf begleitet werden.

Der Kranke ist ziemlich stark gebaut. Trinkt wenig Wein, hat früher geraucht, aber jetzt hat er es aufgegeben. Die Färbung der Haut ist etwas fahl. Kein Oedem vorhanden. Der Kranke schwitzt sehr leicht. Er fiebert nicht, leichter Tremor, besonders der oberen Extremitäten, dabei eine allgemeine Nervosität. 2 Tage [illegible] Untersuchung des Kranken: [illegible] und Percussion ergiebt nicht[illegible] fall und nach demselben [illegible] schleimigen Sputums a[illegible]

1) Zur Kenntniss [illegible]

chien enthielt. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass das Sputum Curschmann'sche Spiralfäden enthält und von zelligen Bestandtheilen sich in demselben beinahe ausschliesslich eosinophile Zellen finden. Die Charcot-Leyden'schen Krystalle sind nicht zu finden, sie bildeten sich indessen massenhaft nach 2 Tagen in dem Präparate, wenn das Sputum vor Austrocknen dadurch geschützt war, dass die Kanten des Deckgläschens mit Wachs bestrichen wurden. Tuberkelbacillen konnten nicht nachgewiesen werden. Die Herzdämpfung ist normal, Herztöne rein. Der Puls regelmässig, 80 per Minute. Die Leber und die Milz sind nicht vergrössert. Keine krankhaften Erscheinungen von Seiten des Tractus gastrointestinalis. Urin enthält kein Eiweiss und Zucker.

Die Resultate der Blutuntersuchung:

TABELLE 5.

	Zahl der Erythrocyten	Verhältniss d. Leukocyten zu den Erythrocyten	Hämoglobingehalt	Mehrkernige neutrophile Leukocyten	Lymphocyten	Uebergangsformen	Eosinophile Leukocyten
4. Juli	4800000	1 : 580	95 %	59.73 %	23.24 %	6,21 %	10.81 %

Keine polychromatophile Erythrocyten. Die Erythrocyten sind normal. Die mehrkernigen neutrophilen Leukocyten zeigen die Eigenthümlichkeit, dass ihre Kerne in 6—8 Stückchen getheilt sind und dass einige von diesen Theilen des Kernes sich intensiver färben, als die anderen. Es macht den Eindruck, als ob hier eine Erkrankung der neutrophilen Leukocyten vorliegt, indem die Kerne zerbröckelt und theilweise atrophisch sind.

7. Der 2. Fall betrifft einen Studiosus von 20 Jahren. Seine Eltern sind stets gesund gewesen, sind aber sehr früh gestorben (die Mutter an Herzschlag, der Vater an Gehirnapoplexie). Die Mutter des Vaters, eine sehr alte Frau, soll an Asthma (?) gelitten haben. Von 4 Kindern ist der Patient der Aelteste, die jüngste Schwester ist im Alter von 1/2 Jahr gestorben. Der Kranke hat in seiner Kindheit Masern gehabt, sonst keine schweren Krankheiten. Vor ungefähr 3—4 Jahren war der Kranke schwach und anämisch und hat an Kopfschmerzen gelitten. Schon von dieser Zeit an ist der Kranke sehr empfindlich gegen Kälte: er bekommt sehr leicht Schnupfen. Im Herbst des vergangenen Jahres fing der Kranke an zu husten. Der Husten stellte sich immer mit Anfällen von leichter Athemnoth ein, welche 3—4 Tage dauerten und sich dabei alle 2 bis 3 Wochen wiederholten. Die Anfälle der Athemnoth stellten sich immer zur frühen [illegible] und dauerten einige Stunden, [illegible] Kranke [illegible]

[illegible] aus, fiebert nicht; ist [illegible] des M. frontalis und [illegible] l. Die Percussion [illegible] ie Untersuchung des [illegible] en des Sputums [illegible] mit grauen Theilen [illegible]

Abgüsse der Bronchien erinnern. Nach der mikroskopischen Untersuchung enthält das Sputum Curschmann'sche Spiralen, Charcot-Leyden-sche Krystalle und von Zellen fast ausschliesslich die eosinophilen.

Die Untersuchung des Herzens und der Gefässe ergiebt nichts Abnormes, ebenso die Untersuchung der Bauchorgane. Appetit ist gut. Stuhlgang normal. Die Leber und Milz sind nicht vergrössert.

Die Resultate der Blutuntersuchung waren:

TABELLE 6.

	Zahl der Erythrocyten	Zahl der Leukocyten	Mehrkernige neutrophile Leukocyten	Lymphocyten	Uebergangsform	Eosinophile Leukocyten
30. Juli	5000000	6800	35,2 %	33,1 %	9,3 %	22,4 %

Die Erythrocyten sind normal. Die mehrkernigen neutrophilen Leukocyten zeigen, wie auch in dem ersten Fall, eine Zerbröckelung des Kernes und ungleiches Tinctionsvermögen, obgleich dasselbe in diesem Fall nicht so scharf ausgesprochen ist, wie in dem Fall 6.

8. Fritz W., 13 Jahre alt. Die Eltern sind gesund, ihre 3 Kinder ebenfalls. Seit 8 Jahren hustet er (anfangs mit Tussis convulsiva [?]) und bekommt ausserdem oft Anfälle höchster Athemnoth, besonders Nachts, so dass er das Bett verlassen und 2—3 Stunden, mitunter auch eine halbe oder ganze Nacht aufbleiben muss. In der letzten Zeit sind die Anfälle häufiger. Etwas kurzathmig ist er immer, er hustet besonders Abends und Morgens und expectorirt schleimige Massen.

Der Knabe ist für sein Alter mässig entwickelt. Dyspnoe mit hörbarem Stridor. Respirationsfrequenz 20. Rachitischer Thorax. Untere Lungengrenze rechts im 7. Intercostalraum in der Mammillarlinie. Auscultation ergiebt überall Rhonchi sonori et sibilantes, etwas verschärftes Exspirium, sonst nichts Besonderes. In den schleimigen Massen des Auswurfs sind graue cylinderförmige Abgüsse der kleinsten Bronchien. Bei der mikroskopischen Untersuchung besteht das Sputum hauptsächlich aus mehrkernigen neutrophilen Leukocyten, doch findet man sehr viele eosinophile Zellen. In einigen Stellen des Präparates findet man fast ausschliesslich eosinophile Zellen. Die Charcot-Leyden'schen Krystalle sind nicht vorhanden.

Herzdämpfung ist klein, absolute Dämpfung überhaupt nicht nachweisbar; Herztöne rein. Leber und Milz sind nicht vergrössert.

Die Blutuntersuchung ergab Folgendes:

TABELLE 7.

	Zahl der Erythrocyten	Verhältniss der Leukocyten zu den Erythrocyten	Hämoglobingehalt	Mehrkernige neutrophile Leukocyten	Lymphocyten	Uebergangsform	Eosinophile Leukocyten
16. Juli	5000000	1 : 712	100 %	64 %	23 %	3,75 %	9,25 %
23.	—	—	—	41,7 %	31,2 %	10,4 %	16,7 %

Die Erythrocyten sind nach der mikroskopischen Untersuchung normal. Die Leukocyten ebenfalls.

Dem Kranken wurde am 16. Juli Jodkali verordnet, es stellte sich während 1 Woche eine bedeutende Besserung ein. Die Blutuntersuchung von 23. Juli ergab eine Vermehrung der Lymphocyten und der eosinophilen Leukocyten im Vergleich zur ersten Untersuchung am 16. Juli, wie man aus der Tabelle 7 sehen kann.

Ehrlich nimmt an, dass im normalen Zustand die Zahl der eosinophilen Leukocyten zwischen 2—4—10 Proc. schwankt. Ich habe niemals bei gesunden Menschen mehr als 1—2—3 Proc. von eosinophilen Zellen gefunden, und wenn die letzteren auf circa 10 Proc. steigen, so möchte ich das schon als eine pathologische Abweichung betrachten, das um so mehr, als selbst bei Leukämie, wenigstens in 3 Fällen, die ich untersuchen konnte, die eosinophilen Zellen im Blute nur in 6—8 Proc. sich finden. Die relative Menge der eosinophilen Zellen ist also in unseren 3 Fällen von Asthma bronchiale erheblich grösser, als bei Leukämie.

In anderen Fällen, wo die asthmatischen Erscheinungen nicht von einem Asthma bronchiale abhängen, sondern durch verschiedene anatomische Erkrankungen der Lungen oder des Herzens bedingt sind, habe ich keine Vermehrung der eosinophilen Zellen constatiren können, so z. B. bei einer Frau von 50 Jahren, die seit 8 Jahren ein Emphysema pulmonum hat und die zur Zeit der Blutuntersuchung an äusserst starken asthmatischen Anfällen während des Tages und der Nacht leidet, konnte ich im Blute nur 2 Proc. der eosinophilen Zellen nachweisen. Dementsprechend enthält auch das Sputum wenig eosinophile Zellen.

Es fragt sich nun, welche Rolle die eosinophilen Zellen bei Asthma bronchiale spielen, ob sie beständig zahlreich im Blute der Asthmatiker sind, oder aber ob ihre Vermehrung nur zur Zeit des asthmatischen Anfalls stattfindet. Das sind Fragen, welche noch durch weitere klinische Untersuchungen beantwortet werden müssen, allerdings aber kann ich diese Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute, sowie auch im Sputum der Asthmatiker nicht als eine zufällige Erscheinung betrachten.[1])

Ich gedenke meine Untersuchungen in dieser Richtung fortzusetzen, um einen sicheren Beweis zu haben, dass die Veränderung

---

1) Ich möchte an dieser Stelle bemerken, dass ich auch bei einem Meerschweinchen eine starke Vermehrung (24—25 Proc.) der eosinophilen Zellen gefunden habe. Das Thier schien gesund zu sein, und nachdem es getödtet war, fand sich bei der Section weiter nichts, als eine ausserordentliche Dicke und Härte der Knochen.

des Blutes eine nicht unwesentliche Rolle in der Entstehung des Asthma bronchiale spielt. Das Blut der Asthmatiker charakterisirt sich nicht nur durch eine beträchtliche Vermehrung der eosinophilen Zellen, sondern auch, wenigstens in einigen Fällen, durch eine besondere, wie es scheint, krankhafte Veränderung der mehrkernigen neutrophilen Leukocyten, indem die Kerne durch eine Zerbröckelung und ungleiches Tinctionsvermögen sich auszeichnen. Vielleicht erklärt uns diese Thatsache, dass das Sputum bei Asthma bronchiale fast ausschliesslich aus eosinophilen Zellen besteht, denn die erkrankten mehrkernigen neutrophilen Leukocyten haben zugleich auch ihre Fähigkeit, Bewegungen auszuführen und also auszuwandern, theilweise eingebüsst oder vielleicht ganz verloren. Endlich scheint eine mässige Vermehrung der Lymphocyten, bis 30—33 Proc., auch bei Asthma vorzukommen.

Obgleich ich die angeführten Beobachtungen keineswegs für abgeschlossen halte, habe ich sie hier zusammengefasst in der Hoffnung, dass weitere klinische Untersuchungen für die Beantwortung der aufgestellten Fragen auch von den Collegen, welche sich dafür interessiren, angestellt werden könnten.

Ich benutze die Gelegenheit, Herrn Prof. Naunyn für die liberale und freundliche Ueberlassung des klinischen Materials meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Baden-Baden, 21. August 1890.

Erklärung der Abbildungen.

(Leitz: Imm. Apochrom. 1/12, comp. Ocul. 6.)

Fig. 1. Aus dem Blute eines leukämischen Kranken (Fall 3). Einfache Methylenblaufärbung. *a* normaler Erythrocyt; *b* polychromatophiler Erythrocyt; *c, d, e* polychromatophile gekernte Erythrocyten.

Fig. 2. Aus dem Blute eines Frosches. Einfache Methylenblaufärbung. *a* normaler Erythrocyt; *b, c* polychromatophile Erythrocyten; *d* Erythroblast.

Fig. 3. Das Blut von einem anämischen Kranken (Fall 2). Doppelte Eosin-Methylenblaufärbung. *a* 2 polychromatophile Erythrocyten (einer von ihnen ist Gigantocyt); *b* ein gekernter Erythrocyt; *c* mehrere gewöhnliche Erythrocyten; *d* ein mehrkerniger neutrophiler Leukocyt und *e* einige Blutplättchen.

Anmerkung bei der Correctur. Als diese Arbeit schon niedergeschrieben war, ist mir die Inaug.-Diss. des Herrn Dr. Fr. Fink (Beiträge zur Kenntniss des Eiters und des Sputums. Elberfeld 1890) zugegangen. Was die Zahl der eosinophilen Zellen im Blute der Asthmatiker anbetrifft, so stimmen unsere Befunde vollkommen überein.

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Das Lecithin in der Leber und sein Verhalten bei der Phosphorvergiftung.

Von

Dr. **Arthur Heffter**.

Die Verbreitung des Lecithins in den entwicklungsfähigen und in der Entwicklung begriffenen Zellen der pflanzlichen und thierischen Gewebe ist eine derartig allgemeine und regelmässige, dass man genöthigt ist, ihm im Wachsthum und Leben der Zelle eine bestimmte Rolle zuzuschreiben. Ob es nun bei der Entwicklung der Zellen selbst thätig ist oder ob es ein bei dem allgemeinen Lebensprocess auftretendes Spaltungsproduct ist, darüber etwas auszusagen, sind wir bis jetzt noch nicht im Stande. Ja wir sind noch nicht einmal über die Entstehung des Lecithins unterrichtet: ob es aus Fetten entsteht oder ob es ein Spaltungsproduct der Eiweisskörper ist, ist noch dunkel. Um diese Fragen zu entscheiden, bedarf es zahlreicher quantitativer Lecithinbestimmungen in den einzelnen Organen und unter verschiedenen gesetzten Bedingungen.

Als kleiner Beitrag zur Lösung obiger Fragen mag nachstehende Untersuchung dienen, die ich auf Veranlassung des Herrn Prof. R. Boehm unternommen habe. Die Fragestellung war folgende: Unterliegt der Lecithingehalt der normalen Leber grossen Schwankungen oder steht er in einem bestimmten Verhältniss zur Masse des Lebergewebes oder zur Grösse des Thieres? An der Hand der gewonnenen Resultate sollte dann untersucht werden, inwieweit die Phosphorvergiftung und die daraus folgenden chemischen Veränderungen den Lecithingehalt beeinflussten.

Mit dem Verhalten des Lecithins während der Phosphorvergiftung haben sich bisher 2 Autoren beschäftigt. Leo[1]), dessen Versuche

---

1) Zeitschrift für physiol. Chemie. IX. Bd. S. 469. 1885.

hauptsächlich auf die Entscheidung der Frage hinzielten, ob unter dem Einfluss der Phosphorintoxication eine Neubildung von Fett und gleichzeitig ein Fetttransport nach der Leber stattfände, zeigte, dass der Lecithingehalt seiner Versuchsthiere (Meerschweinchen, Ratten, Frösche) von den Stoffwechselvorgängen im hungernden und im mit Phosphor vergifteten Organismus unbeeinflusst blieb. Er schliesst daraus, dass es unwahrscheinlich sei, dass das Lecithin eine Stufe in der Fettbildung darstelle.

Seine Versuchsmethode war folgende: Die mit Alkohol entwässerte Leber sammt dem Eindampfrückstand des Alkohols wurden bis zur Erschöpfung mit Aether behandelt. Die zergliederten Thiere, von Magen- und Darminhalt befreit, wurden in Bechergläsern mit Wasser übergossen und in einem Papin'schen Topf 2 Stunden hindurch gekocht. Dann wurden sie zu einer homogenen Masse zerkleinert, wiederholt mit Alkohol behandelt und sammt den Eindampfrückständen des Alkohols in einem geräumigen Kolben mehrere Male mit Aether extrahirt. In den vereinigten Aetherextracten der Leber und des übrigen Thieres wurde der Lecithingehalt in bekannter Weise bestimmt.

Bekanntlich ist das Lecithin ein sehr empfindlicher Körper, der sich in neutraler Lösung schon bei längerem Stehen in der Kälte, sehr rasch aber beim Erhitzen zersetzt. Ungleich rascher geht die Zersetzung in alkalischer oder saurer Lösung von Statten. Es dürfte sich daher ein Verfahren, bei dem das Lecithin einer 2stündigen Temperatur von 100° ausgesetzt wird, zu einer quantitativen Bestimmung kaum empfehlen.

Stolnikow[1]), dessen Untersuchungen wesentlich die morphologischen Veränderungen der Froschleber bei der Phosphorvergiftung zum Gegenstand haben, beschäftigt sich auch mit dem Lecithingehalt dieses Organs. Er fand, dass der Fett- und Lecithingehalt der normalen Froschleber bei Peptonernährung eine reichliche Vermehrung erfuhr, und nimmt als sicher an, dass bei der Fettbildung nach Peptonernährung auch Lecithin gebildet werde. Bei den mit Phosphor vergifteten Fröschen findet er den Lecithingehalt ebenfalls stark vermehrt, so dass er die Hälfte und mehr des gesammten Aetherextractes ausmacht. Gestützt auf diese Thatsache und auf die Ergebnisse seiner mikroskopischen Untersuchung kommt Stolnikow zu dem Schluss, dass der einverleibte Phosphor eine Vermehrung des Nucleïns bedinge; das überschüssige Nucleïn verlasse den Kern und bewirke

1) Archiv f. Anatomie und Physiologie, physiol. Abtheilung. Supplementband. 1887. S. 1.

eine gesteigerte Bildung von Lecithin. Aus dem letzteren soll sich dann schliesslich der Phosphor abspalten und Fett gebildet werden.

Ueber die angewandten chemischen Untersuchungsmethoden werden keine Mittheilungen gemacht.

Bei den vorliegenden Untersuchungen kam es mir darauf an, 1. eine möglichst grosse Zahl von Lebern zu untersuchen und 2. die Bestimmungen mit aller Sorgfalt und möglichster analytischer Genauigkeit auszuführen. Ich gebe daher zunächst eine Beschreibung der angewandten Untersuchungsmethoden. Ich bediente mich hauptsächlich der Kaninchen zu meinen Versuchen. Die Thiere, deren Lebern zur Lecithinbestimmung unter normalen Verhältnissen benutzt werden sollten, sind grossentheils durch Verbluten aus der Carotis getödtet worden, einige auch durch rasche Vergiftung mit Giften, die auf die chemischen Zustände der Leber ohne Einfluss sind. Sofort nach dem Tode wurde die Leber herausgenommen, mit Fliesspapier abgetrocknet, gewogen und durch Zerschneiden und Zerreiben in der Reibschale möglichst zerkleinert. Der erhaltene Brei wurde mit kaltem absolutem Alkohol mehrere Male behandelt, abfiltrirt, vom Filter auf eine Porzellanschale gebracht und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Das alkoholische Filtrat wurde bei neutraler Reaction bei einer Temperatur von 50° eingedampft, der Rückstand mit der Leber vereinigt und beides unter der Luftpumpe bis zur annähernden Gewichtsconstanz getrocknet, was 10—14 Tage dauerte. Die trockene Substanz wurde in einer Reibschale möglichst fein zerrieben und dann in einem Soxhlet'schen Extractionsapparate mit Aether erschöpft. Die ätherische Lösung verdunstete ich in einer Platinschale; der Rückstand wurde, nachdem er bis zur annähernden Gewichtsgleichheit theils im Vacuum, theils im Luftbade getrocknet und gewogen worden war, in bekannter Weise verascht und sein Phosphorgehalt bestimmt.

Die extrahirte Leber wurde dann im gleichen Apparate mit Alkohol behandelt. Nach Feststellung des Gewichts des getrockneten Extracts bestimmte ich in ihm ebenfalls den Phosphorgehalt.

Von einem Auswaschen der Leber von der Vena portae aus wurde abgesehen, da der Lecithingehalt des Blutes sehr gering ist. Es fanden sich bei 2 Bestimmungen:

in 79 g	Kaninchenblut	0,0908	Lecithin	= 0,115 Proc.
» 62 g	»	0,0872	»	= 0,140 »

so dass ein etwaiger wechselnder Blutgehalt der Leber das Resultat nicht beeinflusst.

Vor einigen Jahren ist nun von Drechsel[1]) und später von D. Baldi[2]) darauf aufmerksam gemacht worden, dass ausser dem Lecithin noch ein anderer phosphorhaltiger Körper, das Jecorin, sich in den Alkoholätherextracten der Leber und anderer Organe finde, und dass daher die durch einfache Ermittlung des Phosphorgehalts ausgeführten Lecithinbestimmungen unrichtig seien und zu hohe Resultate ergeben. Ich habe infolge davon zunächst versucht, eine andere Methode zur quantitativen Lecithinbestimmung ausfindig zu machen, indem ich auf die von Strecker[3]) angegebene Methode der Cholindarstellung durch Abspaltung mittelst Kochens mit Barytwasser zurückgriff, in der Absicht, das abgespaltene Cholin als Platindoppelsalz zu wägen. Leider ohne Erfolg. Schon der während des Kochens auftretende Trimethylamingeruch zeigte, dass das Cholin sehr schnell weiter zerlegt wurde, und ich erhielt denn auch nur 25 Proc. der berechneten Menge Platinsalz. Auch die von Diakonow[4]) angegebene Spaltung des Lecithins durch Schütteln seiner ätherischen Lösung mit verdünnter Schwefelsäure, wodurch das Cholin in letztere übergeht, ist zu einer quantitativen Cholinbestimmung nicht verwendbar, weil es auch durch stundenlanges Schütteln nicht gelingt, sämmtliches Cholin abzuspalten. Es blieb demnach nichts übrig, als zur alten Methode zurückzukehren. Um aber eine Art von Controle für die Grösse des Phosphorgehalts zu haben, habe ich in 11 Fällen gleichzeitig eine Stickstoffbestimmung in einem Theile des Aetherextracts vorgenommen. Wenn auch durchaus keine Gewissheit darüber vorhanden ist, dass ausser dem Lecithin nicht noch andere stickstoffhaltige Verbindungen im Aetherextract vorkommen, so lassen die Zahlen wenigstens ein genau dem Phosphorgehalt entsprechendes Auf- und Abschwanken erkennen.

Ueber die angewendete Methode sei bemerkt, dass der Stickstoff nach Kjeldahl, und zwar in der von Hollrung, Morgen und mir[5]) angegebenen Weise bestimmt wurde. Jedoch wurde das abdestillirte Ammoniak nicht durch Titriren, sondern gewichtsanalytisch als Platinsalmiak bestimmt. Die gefundene Zahl wurde dann auf die ganze Menge des Aetherextracts umgerechnet. Da die gefundenen Zahlen nur einen analytischen Werth haben und für die physiologische und toxikologische Bedeutung der Versuche gar nichts aussagen, so

1) Journal für prakt. Chemie. XXIII. Bd. S. 425. 1886.
2) Archiv für Anat. u. Physiol., physiolog. Abth. Suppl. 1887. S. 100.
3) Ann. Chem. Pharm. CXLVIII. Bd. S. 77.
4) Med.-chem. Untersuchungen II. S. 221.
5) Chemikerzeitung 1884. Nr. 25.

seien sie gleich hier angeführt (der Berechnung ist die von Strecker[1]) aufgestellte Formel zu Grunde gelegt):

Nr. des Versuchs	Lecithin gefunden durch die P-Bestimmung	Verlangter Stickstoff	Gefundener Stickstoff
X	1,4647	0,0264	0,0281
XI	1,2499	0,0225	0,0267
XII	1,9451	0,0350	0,0361
XIV	1,1499	0,0207	0,0234
XVIII	0,9590	0,0173	0,0223
XIX	0,9023	0,0164	0,0221
XX	0,7680	0,0138	0,0144
XXIV	2,1560	0,0388	0,0443
XXV	1,2155	0,0219	0,0203
XXVI	0,7591	0,0137	0,0139
XXII	2,7775	0,0501	0,0543

Als sehr wesentlich sei schliesslich noch hervorgehoben, dass in einen ätherischen Leberextracten — ich habe deren 8 untersucht —, wohl vom Kaninchen, Hunde, wie auch vom Menschen in keinem all Schwefel nachweisbar war, also kein Jecorin darin enthalten in konnte.

Ob durch die von mir angewandte Methode des vollkommenen rocknens das Jecorin in seiner Löslichkeit verändert oder zersetzt orden ist, bleibe dahingestellt.

I. Verhalten des Lecithins in normalen Lebern.

Zum Studium des Verhaltens des Lecithins in der normalen eber dienten 15 Versuche, deren Resultate in beiliegenden Tabellen a und Ib) aufgezeichnet sind. 13 der untersuchten Lebern stammen von Kaninchen, je eine von einem Hunde (Nr. XVII) und einer atze (Nr. XXIV). Zwei der Kaninchen (Nr. X und XI) waren länre Zeit mit bestimmtem Futter gefüttert worden: eines 8 Tage lang it Hafer, das andere 13 Tage nur mit Kohl. Zwei andere Kaninen (Nr. VII und VIII) wurden nach 3tägigem Hungern getödtet.

Die Untersuchungen geben uns folgende Aufschlüsse: Das Leciin ist in der normalen Leber constant vorhanden, und zwar in einem stimmten Procentsatz der Masse des frischen Lebergewebes. Diese ahl beträgt im Durchschnitt aus sämmtlichen 13 Untersuchungen, e Hungerthiere ausgenommen, 2,18 Proc., oder allein auf die 11 Kanchen berechnet, 2,20 Proc., mit dem Maximum von 3,07 Proc. und

1) Ann. Chem. Pharm. CXLVIII. Bd. S. 77.

Tabelle Ia (Lebern von normalen Thieren).

Absolute Gewichtszahlen

Nr.	Gewicht des Thieres	Frische Leber	Trockene Leber	Wasser	Aether-extract	Lecithin	Fett und Cholestearin	Alkohol-extract	Phosphorgehalt desselben	Bemerkungen
I	1580	65,0	21,0	44,0	2,0030	1,4310	0,5720	—	—	Getödtet durch Verbluten aus der Carotis.
II	2120	63,5	18,0	45,5	1,8380	1,4290	0,4090	—	—	Ebenso.
III	2170	75,5	24,5	51,0	3,4590	2,3160	1,1430	—	—	Ebenso.
VI	2020	49,0	14,8	34,2	1,5470	1,0360	0,5110	—	—	Ebenso.
VII [1]	(1500) 1270	33,0	7,5	25,5	0,5745	0,4980	0,0760	0,3520	0,0126	Ebenso nach 3tägigem Hungern.
VIII [1]	(1540) 1210	69,0	16,0	53,0	1,0175	0,9582	0,0593	0,3500	0,0076	Ebenso nach 3tägigem Hungern.
IX	1320	51,0	12,5	38,5	1,3495	1,0033	0,3462	0,5560	0,0060	Durch Curarin getödtet.
X	1400	73,0	20,0	53,0	2,2045	1,4647	0,7398	0,5455	0,0070	8 Tage lang nur mit Hafer gefüttert. Durch Verbluten getödtet.
XI	1210	50,5	13,8	36,7	1,4570	1,2499	0,2071	0,6595	0,0166	13 Tage lang nur mit Kohl gefüttert. Durch Verbluten getödtet.
XII	1840	78,5	22,8	55,7	1,9535	1,9451	0,0084	—	—	Durch Curarin getödtet.
XIV	1590	51,0	13,0	38,0	1,4495	1,1499	0,2996	0,4210	0,0123	Ebenso.
XVII	9700	303,0	91,5	211,5	9,1710	6,1240	3,0470	5,6580	0,0756	Hund, durch afrikanisches Pfeilgift getödtet.
XIX	1640	59,0	13,0	46,0	1,3740	0,9023	0,4717	0,7745	0,0154	Durch Curarin getödtet.
XXI	1510	55,0	13,0	42,0	1,6040	1,2254	0,3786	0,7345	0,0197	Durch Cyankalium getödtet.
XXIV	2600	98,0	33,0	65,0	14,0425	2,1560	11,8865	1,8370	0,0310	Katze, durch Muscarin getödtet. Leber sehr hell gefärbt.

1) Die eingeklammerten Zahlen geben das Gewicht des Thieres bei Beginn des Versuchs an.

TABELLE Ib (Lebern von normalen Thieren).

Nr.	Procentzahlen auf frische Leber berechnet						Procentzahlen auf trockene Leber berechnet		Auf 1 kg Thier berechnet	
	Wasser	Trocken-substanz	Aether-extract	Lecithin	Alkohol-extract	Phosphor-gehalt desselben	Aether-extract	Lecithin	Leber-gewicht	Lecithin
I	67,7	32,3	3,08	2,02	—	—	9,54	6,81	41	0,905
II	71,7	28,3	2,89	2,25	—	—	10,21	7,95	29	0,673
III	67,6	32,4	4,58	3,07	—	—	14,11	9,45	34	1,067
VI	69,8	30,2	3,16	2,11	—	—	10,45	7,00	24	0,512
VII	77,2	22,8	1,74	1,51	1,07	0,04	7,66	6,64	26	0,392
VIII	76,8	23,2	1,47	1,39	0,51	0,01	6,36	5,99	57	0,792
XI	75,5	24,5	2,64	1,97	1,09	0,01	10,79	8,03	38	0,767
X	72,6	27,4	3,02	2,00	0,74	0,01	11,02	7,32	52	1,036
XI	74,7	25,3	2,88	2,47	1,30	0,03	10,56	9,05	42	1,204
XII	71,0	29,0	2,48	2,47	—	—	8,56	8,53	43	1,057
XIV	74,5	25,5	2,84	2,09	0,82	0,02	11,15	8,85	32	0,718
XVII	69,8	30,2	3,03	2,02	1,86	0,03	10,02	6,69	31	0,633
XIX	78,0	22,0	2,33	1,53	1,31	0,03	10,57	6,94	35	0,550
XXI	76,4	23,6	2,92	2,23	1,34	0,04	12,34	9,43	36	0,811
XXIV	66,7	33,7	14,33	2,20	1,88	0,03	42,55	6,53	37	0,829

dem Minimum von 1,53 Proc. Eine gleiche Constanz zeigen überhaupt die Zahlen für das gesammte Aetherextract, die, wieder die Hungerthiere abgerechnet, zwischen 2,33 und 4,58 schwanken. Die Katzenleber mit 14,33 Proc. Aetherextract fällt allerdings weit ab von der Norm; sie kennzeichnete sich aber schon bei der Section makroskopisch durch ihre helle Färbung als stark fettig infiltrirt.

Durch welche Veränderungen in der Ernährung kann nun der Lecithingehalt beeinflusst werden? Zur Beantwortung dieser Frage wurden 1. die beiden Fütterungsversuche angestellt (Nr. X und XI), und 2. zwei Kaninchen nach 3tägigem Hungern getödtet (Nr. VIII und IX). Die Analysenergebnisse lehren, dass eine bestimmte Nahrung ohne Einfluss auf den Lecithingehalt der Leber ist. Die Zahlen 1,4647 und 1,2499 entsprechend 2,00 und 2,47 Proc. der frischen Leber stimmen durchaus zu den Mengen, die bei mit gemischter Nahrung ernährten Kaninchen gefunden wurden, so dass man sie ohne Bedenken den übrigen Resultaten anreihen kann.

Anders bei den Hungerthieren. Hier zeigen sich die niedrigsten Zahlen der ganzen Versuchsreihe sowohl für die in Aether löslichen Stoffe insgesammt (0,5745 und 1,0175), wie auch für das Lecithin allein: 0,4980 und 0,9582. Diese Zahlen entsprechen 1,51 und 1,39 Proc. der frischen Leber gegen einen Durchschnitt von 2,18 Proc. bei

den übrigen Thieren, also findet eine bedeutende Verminderung Lecithingehaltes bei Hunger statt.

Eine weitere Frage ist, wie gross der Antheil des Lecithin den in Aether löslichen Substanzen sei. Ein Blick auf die Tal zeigt, dass das Lecithin weit über die Hälfte des Aetherextracts trägt. Zur deutlicheren Uebersicht ist hier der procentische An des Lecithins im gesammten Aetherextract angeführt:

I.	= 71,4	Proc.	Lecithin	
II.	= 77,7	=	=	
III.	= 66,9	=	=	
VI.	= 66,9	=	=	
VII.	= 86,7	=	=	} Hungerthiere.
VIII.	= 94,1	=	=	
IX.	= 74,3	=	=	Haferfütterung.
X.	= 66,4	=	=	Kohlfütterung.
XI.	= 85,1	=	=	
XII.	= 99,5	=	=	
XIV.	= 79,3	=	=	
XVII.	= 66,7	=	=	(Hund).
XIX.	= 65,7	=	=	
XXI.	= 76,4	=	=	
XXIV.	= 15,3	=	=	(Katze).

Hieraus geht hervor, dass es durchaus unrichtig ist, wie es her meist geschehen, die ätherlöslichen Bestandtheile als Fett in R nung zu bringen, da doch, wie obige Zahlenreihe zeigt, das Leci allein 2 Drittel mindestens beansprucht. Es ist ferner hervorzuhe dass beim Hungerzustande das Lecithin in geringerem Grade sch det, wie die Neutralfette und das Cholestearin. Das Verhältniss schen der wasserfreien Lebersubstanz und dem Lecithin ist, w auch nicht in grossen Unterschieden schwankend, doch nicht so stant wie beim frischen Lebergewebe. Der höchste Werth bet 9,4, der niedrigste 6,5 Proc., der Durchschnitt 7,88 Proc. Die Hun thiere weisen niedrigere Zahlen auf. Im Allgemeinen sind c Zahlen ohne besonderen Werth, denn die wasserfreie Lebersubs ist nur noch ein Gemenge verschiedener Stoffe, keine physiologi Einheit mehr, da die Zelle mit dem Wassergehalt ihre Eigens als physiologisches Wesen verliert.

In der letzten Columne der Tabelle Ib finden sich schlies die Verhältnisse des Lebergewichts und der Lecithinmenge auf Thier berechnet: Zahlen, die zunächst weiter nichts erkennen las als ein bedeutendes Schwanken der Lecithinzahl, welches aber E in Hand geht mit dem Schwanken der Lebergewichtszahl. Auch lässt sich wieder erkennen, wie die Lecithinmenge an die Menge

Lebergewebes gebunden ist. Ausnahmen machen nur die beiden Hungerversuche, die verhältnissmässig die niedrigsten Zahlen aufweisen, obwohl der eine die höchste Leberzahl (57 pro kg Thier) hat.

Was die Menge des Alkoholextractes anlangt, so lassen sich hier Regelmässigkeiten irgend welcher Art nicht erkennen, auch die Hungerversuche zeigen keine Abweichung. Die Schwankungen sind gering; hervorzuheben wäre allenfalls, dass bei den beiden Fleischfressern die höchsten Zahlen (1,86 und 1,88 Proc. der frischen Leber) vorkommen. Der Phosphorgehalt des Alkoholextracts beträgt im Durchschnitt aus 10 Bestimmungen 2,1 Proc. des Extracts und 0,025 Proc. der frischen Leber. Welcher Art die phosphorhaltigen Substanzen sind, kann ich nicht entscheiden. Freie Phosphorsäure oder phosphorsaure Salze konnten nicht darin nachgewiesen werden.

II. Verhalten des Lecithins in den Lebern phosphorvergifteter Thiere.

Es wurden die Lebern von 12 vergifteten Kaninchen untersucht. Die Einverleibung des Phosphors erfolgte in den meisten Fällen subcutan als Phosphoröl in Dosen von 0,005—0,01, nur bei 2 Thieren (Nr. XXIX und XXX) wurde das Gift in Pillen per os gereicht. Das Gewicht der Thiere wurde beim Beginn der Vergiftung sowie auch sofort nach dem Tode festgestellt. Die herausgenommene Leber wurde, wie oben beschrieben, behandelt.

Ueberblickt man die in Tabelle IIa und b niedergelegten Resultate, so fallen zunächst schon die niedrigeren Zahlen der gefundenen Lecithinmengen auf. Der Durchschnitt aus den 12 analysirten Phosphorlebern beträgt 0,7838 Lecithin, während der Durchschnitt aus den 11 normalen Kaninchenlebern 1,3775 ausmacht.

Ein weiterer Blick auf die Tabelle zeigt, dass auch der Procentgehalt des Lecithins in der frischen Leber bedeutend heruntergegangen ist. Es hatte sich oben bei den normalen Lebern der 11 Kaninchen ein durchschnittlicher Gehalt von 2,20 Proc. ergeben, hier ist er um die Hälfte vermindert, er beträgt im Durchschnitt 1,12 Proc.

Gegen diese Zusammenstellung könnte der Einwand erhoben werden, dass die Lecithinzahlen auch bei gleichgebliebenem Gehalt niedriger ausfallen müssten, da bei der Phosphorvergiftung das Gewicht der Leber bekanntlich durch Fettinfiltration vergrössert wird. In der That ist dies auch bei meinen Versuchsthieren zum Theil der Fall gewesen, so dass der Leberantheil am ganzen Thier bei den Phosphorkaninchen durchschnittlich 45,5 pro mille, bei den normalen Thieren nur 37,1 pro mille beträgt. Dabei kommt aber in Betracht, dass sämmtliche Phosphorthiere, wie die Tabelle IIa zeigt, während der

Tabelle IIa (Lebern von Phosphorthieren).

Absolute Gewichtszahlen

Nr. des Versuchs	Gewicht des Thieres[1])	Frische Leber	Trockene Leber	Wasser	Aether-extract	Lecithin	Fett und Cholestearin	Alkohol-extract	Phosphorgehalt desselben	Bemerkungen
IV	(1150) 1020	46,0	7,5	38,5	1,3505	0,4035	0,9470	—	—	Erhielt 0,005 Phosphor, Tod am 3. Tage. Leber schlaff, normal gefärbt.
V	(2920) 2550	93,0	32,0	61,0	6,7700	1,0970	5,6730	—	—	Erhielt am 1. und 2. Tage je 0,005 Phosphor, Tod am 3. Tage. Leber lehmgelb.
XIII	(1415) 1200	56,0	12,0	44,0	1,2200	0,5016	0,7184	0,6385	0,0154	Erhielt am 1. Tage 0,005, am 2. Tage 0,01 Phosphor, Tod am 4. Tage. Leber rothbraun.
XV	(1720) 1170	80,0	18,0	62,0	2,1345	0,7618	1,2723	0,6840	—	Erhielt an 3 aufeinander folgenden Tagen je 0,005 Phosphor, Tod am 8. Tage. Leber wenig hell gefärbt.
XVI	(1750) 1650	80,5	18,0	62,5	5,4760	0,6936	4,7824	0,7500	0,0358	Erhielt 0,01 Phosphor, Tod am 3. Tage. Leber auffallend hell lehmgelb.
XVIII	(1690) 1570	51,0	10,0	41,0	1,3355	0,9590	0,3765	0,5275	0,0172	Erhielt 0,01 Phosphor, Tod am 2. Tage. Leber von normaler Farbe.
XX	(1620) 1450	55,5	11,5	44,0	1,2200	0,7680	0,5520	0,6065	0,0112	Erhielt 0,005 Phosphor, Tod am 4. Tage. Leber normal gefärbt.
XXV	(2500) 1750	70,0	15,0	55,0	2,8235	1,2155	1,6080	0,8790	0,0109	Erhielt 0,01 Phosphor, Tod am 5. Tage. Leber wenig gelblich gefärbt.
XXVI	(1450) 1340	59,0	13,0	46,0	2,3200	0,7591	1,5609	0,7500	0,0099	Erhielt 0,005 Phosphor, Tod am 6. Tage. Leber normal gefärbt.
XXVIII	(1700) 1270	64,5	17,0	57,5	3,2175	0,1890	3,0275	0,9425	0,0347	Erhielt 0,01 Phosphor, Tod am 3. Tage. Leber lehmgelb, weich.
XXIX	(2350) 1850	103,0	31,0	72,0	15,2320	1,1923	14,0397	—	—	Erhielt in Pillen 0,005, 0,0025 und 0,0025 an 3 aufeinander folgenden Tagen, Tod am 4. Tage. Leber sehr hell, vergrössert.
XXX	(2310) 1800	75,0	21,0	54,0	5,7900	0,8652	4,9248	1,4520	0,0217	Erhielt die gleichen Dosen, Tod am 5. Tage. Leber hellgelb.

1) Die eingeklammerten Zahlen geben das Gewicht des Thieres bei Beginn der Vergiftung an.

ABELLE IIb (Lebern von Phosphorthieren).

	ocentzahlen auf frische Leber berechnet					Procentzahlen auf trockene Leber berechnet		Auf 1 kg Thier berechnet	
	Trocken-substanz	Aether-extract	Lecithin	Alkohol-extract	Phosphor-gehalt desselben	Aether-extract	Lecithin	Leber-gewicht	Lecithin
7	16,3	2,93	0,88	—	—	18,01	5,25	45	0,395
7	34,3	7,28	1,18	—	—	21,16	3,43	36	0,430
6	21,4	2,18	0,89	1,14	0,03	10,17	4,18	47	0,418
5	22,5	2,67	0,95	0,85	—	11,86	4,23	68	0,651
7	22,3	6,80	0,80	0,93	0,04	30,42	3,85	49	0,420
4	19,6	2,42	1,88	1,03	0,03	13,36	9,59	32	0,611
3	20,7	2,20	1,39	1,09	0,02	10,61	6,68	38	0,529
6	21,4	4,03	1,73	1,25	0,02	18,82	8,10	40	0,694
0	22,0	3,93	1,28	1,27	0,02	17,85	5,84	44	0,566
7	26,3	4,99	0,29	1,46	0,05	18,92	1,11	51	0,149
9	30,1	14,97	1,15	—	—	49,13	3,85	55	0,644
0	28,0	7,72	1,15	1,93	0,03	27,55	4,22	42	0,481

einen bedeutenden Gewichtsverlust erlitten, der ein Viel-
ganzen Lebergewichts betrug. Diese Gewichtsabnahme
einen unter dem Einfluss des Phosphors zu Stande ge-
Eiweisszerfall erklärt werden, durch Hunger nur zum klein-
, da die Thiere stets erst am letzten Tage zu fressen auf-
ie sich der Leberquotient vom Körpergewicht bei Beginn
is und nach dem Tode verhalten, geht aus folgender Zu-
llung hervor.

Vesuchs-Nummer	Leberquotient bei Beginn des Versuchs	Leberquotient nach dem Tode	Gewichts-verlust
IV	1/25	1/22	130 g
V	1/31	1/27	370 g
XIII	1/25	1/21	215 g
XV	1/22	1/15	550 g
XVI	1/22	1/21	100 g
XVIII	1/33	1/31	120 g
XX	1/29	1/26	170 g
XXV	1/36	1/25	750 g
XXVI	1/25	1/23	110 g
XXVIII	1/26	1/19	430 g
XXIX	1/23	1/18	500 g
XXX	1/31	1/21	510 g

i den normalen Kaninchen der Leberquotient durchschnitt-
eträgt, so ist eine Gewichtszunahme der Phosphorlebern
icht sicher nachzuweisen. Angenommen aber, es sei wirk-

lich eine Zunahme eingetreten, so ist dieselbe doch bei Weitem nicht bedeutend genug, um die Abnahme des Lecithingehalts zu erklären. Dass vielmehr eine wirkliche Verminderung des Lecithingehalts eingetreten ist, zeigt sich, wenn man das Verhältniss der Lecithinmenge zum Gewicht des todten Thieres berechnet. Da, wie eben ausgeführt wurde, die Thiere sämmtlich abgenommen haben, so ist diese Berechnung entschieden ausschlaggebend. Es findet sich so bei den normalen Thieren eine Durchschnittszahl von 0,845, bei den Phosphorthieren von 0,499 pro kg Thier. Also ist eine Abnahme des Lecithins durch diese Versuche bewiesen.

Hier ist noch auf eine interessante Erscheinung aufmerksam zu machen. Wie ich bei den normalen Thieren feststellte, schwanken die Lecithinzahlen (auf das ganze Thier berechnet) ziemlich bedeutend, aber im gleichen Sinne wie das Lebergewicht. Bei den Phosphorkaninchen ist davon aber nichts zu sehen, vielmehr zeigen hier gerade Thiere mit niedrigem Lebergewicht hohe Lecithinzahlen. Dies deutet darauf hin, dass die Beziehungen zwischen der Menge des Lecithins und der Masse des frischen Lebergewebes gestört sind, die ich bei den normalen Thieren feststellen konnte. Es zeigen sich bei den vergifteten Thieren, abgesehen von der beständig eingetretenen Verminderung, bedeutende Schwankungen im Lecithingehalt, die ganz besonders hervortreten, wenn man die Zahlen auf trockene Lebersubstanz berechnet. Diese Schwankungen zu erklären, ist nicht ganz leicht. Ich bin zu der Annahme geneigt, dass es sich hier um verschiedene Stadien der Leberdegeneration handelt. Zunächst sei darauf hingewiesen, dass diejenigen Lebern, welche die höchsten Lecithinmengen enthalten (Nr. XVIII, XX, XXV, XXVI), schon bei der Section durchaus nicht das gewöhnliche Bild der gelben teigigen Phosphorleber boten, sondern von normaler braunrother Farbe und nicht übergewöhnlicher Grösse waren (32, 38, 40, 44 pro Kilo Thier). Mikroskopisch war es indessen bei allen möglich, eine geringe körnige Degeneration wahrzunehmen. Diese würden also die ersten Stadien der Vergiftung darstellen, in denen das Lecithin zu schwinden anfängt. Wie die Tabelle zeigt, ist hier auch die Menge des Aetherextracts noch sehr gering, so dass sie den Gehalt einer normalen Leber an ätherlöslichen Bestandtheilen nicht übersteigt (vgl. die Versuche Nr. IV, XIII, XV, XVIII, XX). Hieraus lässt sich schliessen, dass der durch den Phosphor gestörte Chemismus der Leber in einem Zerfall des Lecithinvorraths sich zuerst äussert, aus welchem sich wahrscheinlich eher Fett bildet, als aus Eiweissstoffen. Dass bei der Fettbildung aus Eiweisskörpern das Lecithin ein Zwischen-

product sei, ist nach den vorliegenden Zahlen durchaus unwahrscheinlich, denn nirgends findet sich eine nur geringe Erhöhung des Lecithingehalts gegen die Norm, vielmehr weisen gerade die Lebern, die in starker Fettdegeneration begriffen sind (Nr. V, XVI, XXVIII—XXX), die niedrigsten Lecithinprocente der wasserfreien Lebersubstanz auf.

Die von mir bei Kaninchen gefundenen Resultate stehen demnach zu den Beobachtungen Stolnikow's in directem Gegensatz. Es kommt nach meinen Versuchen durch den eingeführten Phosphor nicht zu einer vermehrten Lecithinbildung in der Leberzelle, wie es Stolnikow beim Frosch annimmt, eine Hypothese, die schon deswegen nicht annehmbar ist, weil dann die Menge des gebildeten Lecithins proportional der Menge des resorbirten und in die Leber gelangten Phosphors sein müsste. Sie ist bei seinen Versuchen aber offenbar viel grösser. Da es auch Leo bei seinen Versuchen mit hungernden Fröschen nicht gelang, eine Vermehrung des Lecithins nachzuweisen, so erscheint Stolnikow's durch wenige analytische Belege gestützte Anschauung wenig wahrscheinlich.

Leo hat nun allerdings auch keine Verminderung des Lecithins gefunden. Das erkläre ich mir daraus, dass er mit im Inanitionszustande befindlichen Thieren arbeitete, bei denen der Lecithingehalt, wie oben gezeigt worden ist, schon wesentlich gegen die Norm vermindert ist, und dass infolge dessen die Unterschiede sehr klein gewesen sind und sich der Wahrnehmung entzogen haben. Vielleicht liegt auch in der Methode die Ursache, dass die Differenzen nicht so scharf zum Ausdruck gekommen sind, wie schon oben angedeutet wurde. Darin stimme ich jedenfalls mit Leo überein, dass bei der Fettbildung aus Eiweiss das Lecithin nicht als Zwischenproduct auftritt.

Die Mengenverhältnisse des Alkoholextracts zeigen bei den Phosphorthieren gegen die Norm keine Abweichungen. Es tritt also keine Vermehrung der in Alkohol löslichen Substanzen ein. Auch eine Steigerung des Phosphorgehalts, die vielleicht am ehesten zu erwarten wäre, durch Abspaltung der Glycerinphosphorsäure aus dem Lecithin ist nicht nachzuweisen. Der Phosphorgehalt beträgt im Durchschnitt aus 10 Bestimmungen 2,5 Proc. des Alkoholextracts (gegen 2,1 Proc. bei der Norm) und 0,03 Proc. der frischen Leber (gegen 0,025 Proc. normal). Der Unterschied ist also sehr gering.

Während ich mit den geschilderten Untersuchungen beschäftigt war, wurden im Leipziger Krankenhause 3 letal verlaufende Phosphorvergiftungen beobachtet. Sofort nach eingetretenem Tode wurde jedes-

mal ein Stück Leber herausgenommen. Die Untersuchungsmeth war die gleiche wie bei den Thierlebern.

TABELLE III (Menschenlebern).

Nr. des Versuchs	Absolute Gewichtszahlen: Gewicht des Leberstückes	Trockene Leber	Wasser	Aether-extract	Lecithin	Fett und Cholestearin	Alkohol-extract	Phosp geh dessel
XXII	400,0	151,0	249,0	101,4620	6,0059	95,4561	5,5500	0,09
XXIII	262,0	88,0	174,0	59,9780	4,7765	55,2015	2,6055	0,04
XXVII	250,0	51,0	199,0	8,6515	2,7775	5,8740	0,1400	0,03
XXXI	240,0	77,0	163,0	43,0515	3,0190	40,0325	1,2595	0,05
XXXII	538,0	170,0	368,0	17,6640	11,2980	6,3660	18,5400	0,11

Nr. der Versuchs	Procentzahlen auf frische Leber berechnet						Procentzahlen a trockene Lebe berechnet	
	Wasser	Trockensubstanz	Aether-extract	Lecithin	Alkohol-extract	Phosphorgehalt desselben	Aether-extract	Lecit
XXII	62,2	37,8	25,37	1,50	1,39	0,02	67,19	3,9
XXIII	66,4	33,6	22,89	1,82	0,99	0,02	68,16	5,4
XXVII	79,6	20,4	3,46	1,11	0,05	0,02	16,96	5,4
XXXI	67,9	32,1	19,52	1,37	1,83	0,03	55,91	3,9
XXXII	68,4	31,6	3,28	2,10	3,44	0,02	10,39	6,6

Ueber diese 3 Fälle habe ich folgende Notizen erhalten:

Nr. XXII. E. H., 21 Jahre alt, Dienstmädchen, nahm am 6. 1888 einen wässrigen Aufguss von Zündhölzern, darauf starkes Erbrecl am 8. Mai Icterus, am 11. Mai Tod. Leber vergrössert, blassgelb. buli verwaschen.

Nr. XXIII. E. B., 20 Jahre alt, Dienstmädchen, nahm am 2. 3. Juni 1888 wässrige Aufgüsse von Zündhölzern. Erbrechen, am 5. Icterus, am 6. Juni Tod. Leber etwas vergrössert, gelb.

Nr. XXXI. L. Pf., 21 Jahre alt, Dienstmädchen, nahm am 14. tember 1889 einen Aufguss von 6 Bund Zündhölzern, dann am Ab 5,0 Bleisalz. Starkes Erbrechen. Tod am 19. September. Leber normaler Grösse, gleichmässig gelb. Acini deutlich.

Ausser diesen Phosphorlebern habe ich noch die Leber ei an Phthisis pulmonum gestorbenen 50jährigen, stark abgemage Mannes (Nr. XXVII) und die eines 44jährigen, gesunden, mittelst F beil hingerichteten Verbrechers (Nr. XXXII) zu untersuchen Geleg heit gehabt. Erstere erhielt ich 8 Stunden nach dem Tode, letz wurde sofort nach der Hinrichtung herausgenommen.

Vergleicht man die in Tabelle III niedergelegten analytischen Resultate mit einander, so zeigen sich beim Menschen die gleichen Erscheinungen wie bei den Kaninchen: die normale Leber hat einen Lecithingehalt von 2,1 Proc., die 3 Phosphorlebern zeigen einen durchschnittlichen Gehalt von 1,56 Proc. Lecithin. Am niedrigsten steht die Leber des Phthisikers, die mit ihrem Gehalt von 1,11 Proc. Lecithin den Hungerlebern gleichzustellen ist. Die Mengen des Alkoholextracts schwanken bedeutend, die höchste Procentzahl (3,44) weist die normale Leber, die niedrigste (0,05) die Leber des Phthisikers auf. Dagegen ist der Phosphorgehalt des alkoholischen Extracts von bemerkenswerther Constanz in allen 4 Fällen.

Es bestätigt sich nach diesen Untersuchungen also auch für den Menschen die Thatsache, dass durch den Phosphor das Lecithin der Leber sich vermindert und dass es ebenfalls im Inanitionszustande schwindet.

Vergleiche ich meine bei Phosphorlebern erhaltenen Resultate mit den bisher gemachten Fett- und Wasserbestimmungen, so passen sie recht gut zu einander.

Wasser	Aetherextract	Fettfreie Substanz	Autor
56,5	32,2	11,3	v. Höslin [1]
60,0	29,8	10,0	v. Starck [2]
61,0	23,3	15,7	=
64,4	26,7	8,9	=
62,2	25,4	12,4	Heffter
66,4	22,9	10,7	=
67,9	19,5	12,6	=

Der Lecithingehalt ist bisher noch nicht bestimmt worden; die von mir erhaltenen Zahlen sind durchschnittlich etwas höher, als die beim Kaninchen erhaltenen, viel höher erscheint der Lecithingehalt der trockenen Lebersubstanz. Dies liegt in einem stark hervortretenden Unterschied der chemischen Zusammensetzung der Phosphorleber beim Kaninchen und beim Menschen. Der Wassergehalt der Kaninchenleber ist viel höher, er beträgt durchschnittlich 76,3 Proc. Die Phosphorleber des Menschen hat im Durchschnitt aus den angeführten 7 Bestimmungen 62,6 Proc. Wasser. Beim Menschen findet eine Verminderung des Wassergehalts und eine enorme Vermehrung der ätherlöslichen Stoffe statt, beim Kaninchen ist das Letztere nicht so hervortretend, wohl aber ist eine Vermehrung des Wassergehalts

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. XXXIII. Bd. S. 600. 1883.

2) Ebenda. XXXV. Bd. S. 481. 1885.

fast immer vorhanden. v. Starck (l. c.) weist darauf hin, d
von der Phosphorfettleber die atrophische Phosphorleber, wie
abgemagerten Personen und bei sehr langsamer Phosphorv
zu Stande kommt, chemisch trennen kann. Die atrophische Ph
leber hat eine ähnliche Zusammensetzung, wie die acut-atro
Leber, und wenn man die Analysen solcher acut-atrophischer
vergleicht

Wasser	Aetherextract	Fettfreie trockene Substanz	Autor
80,5	4,2	15,3	(v. Starck)
81,6	8,7	9,7	(Perls[1])
76,9	7,6	15,5	=
78,9	3,6	17,5	(v. Höslin)

und dagegen die Zusammensetzung der normalen Menschenleb
Wasser, 3,3 Aetherextract, 28,3 fettfreie trockene Substanz)
ist die Analogie mit den meisten meiner Kaninchenphosph
offenbar. Es scheint demnach, dass beim Kaninchen die Ph
leber in den allermeisten Fällen das chemische Bild einer ac
phischen Leber bietet, was sich wohl dadurch erklärt, dass b
Fehlen eines grösseren Fettvorraths beim Kaninchen von eine
transport nach der Leber, wie er bei gutgenährten Menschen
geht, nicht die Rede ist.

Um die Hauptergebnisse noch einmal kurz zu wiederho
lassen sie sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Der Lecithingehalt der Leber steht in eine
stimmten Verhältniss zur Masse des Lebergewebes.
veränderte Ernährung wird er beim Kaninchen wenigstens ni
einflusst. Durch Hunger findet eine Verminderung statt.

2. Unter dem Einfluss der Phosphorvergiftun
eine deutliche Verminderung — durchschnittlich nah
50 Proc. — des Lecithingehalts ein, die um so bede
ist, je stärker der Fettgehalt der Leber ist.

3. Es ist unwahrscheinlich, dass bei dem unter der Ph
wirkung stattfindenden fettigen Zerfall der Eiweisskörper l
als Zwischenproduct auftritt; man muss vielmehr annehmen, d
in der Zelle vorhandene Lecithinvorrath bei der Störung der
schen Processe unter Fettbildung selbst zu Grunde geht.

1) Centralbl. f. d. med. W. 1873. S. 801.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels.

Von

R. Blome.

Ueber die im willkürlichen Muskel sich abspielenden chemischen Vorgänge hat man sich schon früh dadurch zu unterrichten versucht, dass man die Mengen einzelner Bestandtheile desselben unter verschiedenen Bedingungen festzustellen unternahm. Wenn wir bei den drüsigen Organen den Zustand der Ruhe, und ihm entgegengesetzt, den der Thätigkeit hervorheben können, so hat der Muskel ausser diesen beiden speciell noch zwei, besonders durch ihre äusserliche Verschiedenheit auffallende Zustände aufzuweisen, welche einzeln zu erforschen es an Bemühungen, besonders in der neueren Zeit, nicht gefehlt hat, nämlich den Zustand der vollen Lebensfrische und den der Starre.

Zwei Thatsachen erschienen als besonders wichtig, die sich aus den zahlreichen Untersuchungen ergeben haben: erstens die Gerinnung des specifischen Muskeleiweisskörpers, des Myosins, beim Auftreten der Todtenstarre, zweitens eine stark saure Reaction des Muskels bei der Starre, wie auch nach starker Arbeit. Wie man bisher allgemein annahm, wird die Gerinnung des Myosins und dadurch die Starre hervorgerufen durch die Entstehung von freier Fleischmilchsäure, während man sonst dem lebenden ruhenden und schlaffen Muskel alkalische, höchstens „amphotere" Reaction zuschreibt; so giebt du Bois-Reymond[1]) auf Grund seiner Forschungen an, dass er bei allen darauf untersuchten Thieren wie Menschen den schlaffen lebenden Muskel schwach alkalisch bis neutral auf Lackmuspapier reagirend gefunden habe.

Im starren Muskel findet man stets beträchtliche Mengen von Milchsäure; ihre Herkunft ist noch ziemlich dunkel, denn man weiss

---

1) Monatsber. d. Berl. Akad. d. Wissensch. 1859. S. 288.

weder mit Sicherheit, ob und aus welchem anderen Körper sie erst gebildet wird, noch ist der ganze dabei stattfindende Vorgang genauer bekannt und festgestellt. Freilich war man allgemein der Ansicht, dass der Bildungsprocess wohl ähnlich dem der gewöhnlichen Gährungsmilchsäure sein müsse, welche ja bekanntlich bei der Gährung des Zuckers entsteht. Dafür sprachen auch besonders die Ergebnisse der Untersuchungen Nasse's[1]) über das Muskelglykogen. Nasse constatirte, dass das im frischen Muskel reichlich vorhandene Glykogen mit dem Auftreten der Muskelstarre eine beträchtliche Abnahme zeigte, während dafür Fleischzucker in wachsender Menge auftrat. Dieser Fleischzucker sollte dann allmählich weiter in Paramilchsäure übergehen. Wenn es nun auch nicht sicher gelungen ist, das betreffende Ferment, welches diese Umwandlung im Muskel hervorrufen sollte, zu isoliren, oder eine Glykogen- resp. Fleischzuckerlösung unter den nöthigen Cautelen gegen das Eindringen von Mikroorganismen u. dgl. in Paramilchsäure überzuführen und so den natürlichen Vorgang, wie er sich im Muskel abspielen soll, künstlich nachzuahmen, so ist ein Gelingen doch durchaus nicht als Unmöglichkeit zu betrachten. Schon der Entdecker des Inosits, Scherer, hat 1850 nachgewiesen, dass durch Einwirkung von Käse, faulendem Fleisch u. dgl. m. auf Inosit neben Buttersäure auch Milchsäure entsteht. Vohl[2]), welcher die Qualität der entstehenden Milchsäure weiter untersuchte, findet bei der Wiederholung der Scherer'schen Versuche in den Gährungsproducten nur die gewöhnliche Gährungsmilchsäure, während Maly[3]) angiebt, auch bei gewöhnlicher Pilzgährung aus Traubenzucker Fleischmilchsäure neben der gewöhnlichen Gährungsmilchsäure gefunden und dargestellt zu haben. Ebenso haben in neuester Zeit Nencky und Sieber[4]) bei der Gährung des Zuckers bei Gegenwart von Rauschbrandbacillen auch die Fleischmilchsäure gefunden.

Viel Wahrscheinlichkeit hatte demnach die Annahme schon für sich, dass beim Entstehen der Muskelstarre das Glykogen die Quelle der Säurebildung sei; die besten Stützen derselben bildeten unstreitig die oben angeführten Wechselbeziehungen, welche Nasse zwischen dem Glykogen und dem Inosit, resp. dem Säuregehalt im Muskel beim Entstehen der Starre beobachtet hatte.

---

1) Pflüger's Archiv f. d. ges. Phys. 1869. II. Bd. S. 97 und 1872. XIV. Bd. S. 473.

2) Ueber die Qualität der aus dem Inosit entstehenden Milchsäure. Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. IX. Bd. 1876. I. S. 984.

3) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1874. S. 1567.

4) Monatsh. f. Chem. 1889.

Nun wurde aber durch Boehm[1]) der Nachweis geführt, dass einmal sich die Muskelstarre vollkommen ausbilden kann, ohne dass der Glykogengehalt eine Aenderung erfährt, wenn man nur das Auftreten der Fäulniss genügend verhindert; andererseits, dass die namentlich bei Hungerthieren in der Starre gefundene Säuremenge in gar keinem Verhältniss steht zu dem geringen Glykogengehalt der Hungermuskeln. Denn bei sämmtlichen 14 Versuchen fanden sich im frischen und starren Muskel annähernd gleiche Glykogenmengen, welche meist nur geringe Schwankungen innerhalb der Fehlergrenzen zeigen. Während aber eine Katze nach 3 tägigem Hungern nur noch 0,036 Proc. Glykogen (gegen 0,10—0,99 Proc. bei normal, resp. gut gefütterten Thieren) in den Muskeln aufgespeichert hatte, war der Milchsäuregehalt nicht geringer geworden, sondern annähernd dem bei anderen darauf untersuchten Thieren gleich (0,56 Proc. gegen 0,57—0,44 Proc.).

Da gegen diese Thatsachen kein begründeter Einwand erhoben werden kann, so wird man, vorausgesetzt, dass bei der Starre eine grössere Menge von Säure entsteht, zu dem Schlusse gedrängt, dass diese aus einem anderen Körper als dem Glykogen hervorgehen müsse.

Wenn damit die Frage entsteht, welcher andere chemische Muskelbestandtheil bei der Säurebildung betheiligt ist, so kann unter den verschiedenen Möglichkeiten, welche bei der Entscheidung dieser Frage zu berücksichtigen sind, zunächst diejenige ins Auge gefasst werden, dass die Milchsäure etwa aus einem N-haltigen Molecularcomplexe, einem Eiweisskörper, abgespalten würde, und dass bei dieser Spaltung ein in Alkohol löslicher N-haltiger Antheil durch Zerfall des Moleküls auftrete, welcher sonst im frischen Muskel noch nicht vorhanden ist. Experimentell musste diese Frage verhältnissmässig einfach dadurch zu lösen sein, dass man den N-Gehalt des alkoholischen Muskelauszuges vor und nach der Starre genau ermittelte, um die beiden gefundenen Werthe mit einander vergleichen zu können.

Auf Anregung und unter der Leitung meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Prof. Dr. Boehm, habe ich nach dieser Richtung hin einige Versuche angestellt. Bei dieser Gelegenheit bin ich allmählich zu einer Methode der chemischen Untersuchung des Muskels gelangt, welche vielleicht noch zur Lösung verschiedener anderer Fragen auf diesem Gebiete gute Dienste leisten kann, und welche ich daher zunächst etwas eingehender zu schildern mir erlaube.

---

1) Pflüger's Arch. XXIII. Bd. S. 45.

Da bekanntlich die Substanz des Muskels dem Versuche einer genauen quantitativen Analyse ganz besondere Schwierigkeiten entgegensetzt durch ihr eigenthümliches weich-festes Gefüge, dabei ausserordentlich leicht spontan eintretenden Zersetzungen und chemischen Umwandlungen unterworfen ist, sobald ihr Zusammenhang mit dem lebenden Körper aufgehoben ist — so hatte gleich die erste Präparation mit ganz besonderer Sorgfalt diese störenden Eigenschaften zu berücksichtigen und ihnen nach Möglichkeit zu begegnen. Nachdem die Muskeln vom Körper abgelöst waren, musste ihr Zustand rasch und sicher fixirt werden, so dass jede Möglichkeit einer Zersetzung auch im weiteren Laufe der Untersuchung mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Gleichzeitig war aber auch noch die derb-feste und doch wieder klebrig-weiche Muskelmasse in eine Form zu bringen, welche eine relativ leichte, aber zugleich vollständige Extraction mit Alkohol garantirte. Hierbei leistete der Alkohol selbst durch seine fäulniss- und gährungswidrige Kraft, sowie durch seine wasserentziehenden Eigenschaften vorzügliche Dienste, indem durch eine zweckmässige Anwendung desselben nicht nur alle genannten Forderungen erfüllt wurden, sondern auch die ganze Vorbereitung und Verarbeitung des Untersuchungsobjects sehr an Einfachheit gewann.

Nachdem also die grösseren Muskelpartien (die grossen Rücken-, Lenden- und Oberschenkelmuskeln) rasch vom Körper abgelöst, durch mechanische Präparation möglichst von Fascien, Fett, Aponeurosen u. s. w. befreit, darauf in einer kleinen Fleischhackmaschine durch dreimaliges Durchwalzen in einen weichen homogenen Brei verwandelt worden waren, wurden von dieser Masse mehrere (meist vier) Portionen in tarirten Bechergläsern abgewogen und mit der 5—6 fachen Menge starken Alkohols (96 Proc.) übergossen, gut durchgerührt und hierauf einige Stunden bis Tage unter dem Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur unter häufigem Umrühren stehen gelassen. Indem der Alkohol schon hierbei einen Theil der Extractivstoffe aufnahm, wurde er freilich durch die Aufnahme des gesammten Wassergehalts der Muskeln zugleich etwas verdünnt, war aber immer noch stark genug (wie sich leicht berechnen lässt = 82—85 Proc.), um alle fermentativen Umwandlungen auszuschliessen und zur weiteren Extraction zu dienen. Er wurde schliesslich vorsichtig von dem am Boden abgesetzten Muskelbrei abgegossen, in das zum Extractionsapparat zugehörige Kölbchen filtrirt und vorläufig aufgehoben; die macerirte Muskelmasse selbst wurde, nachdem der Alkohol möglichst vollständig abgetropft war, ohne Verlust in eine kleine Porzellanschale gebracht und sammt dem Filter auf dem Wasserbade bei 100 ° C. ge-

trocknet. Durch das Trocknen erlangt die vorher mit Alkohol behandelte Muskelmasse eine so spröde und brüchige Consistenz, dass sie in einer Reibschale bequem zu ganz feinem Pulver zerrieben werden kann. Wie eine beiläufig angestellte mikroskopische Untersuchung zeigte, lässt sich eine so vollständige Zerkleinerung erreichen, dass der Zerfall sich bis auf die einzelnen Muskelfasern erstreckt; viele Faserfragmente zeigten an den Bruchenden sogar Auffaserung in Primitivfibrillen, liessen aber die Querstreifung noch mit voller Deutlichkeit erkennen. Man konnte nun wohl annehmen, dass in dieser Form eine möglichst vollständige und erschöpfende Extraction zu erreichen war.

Zur Extraction wurde der bekannte Soxhlet'sche Aetherextractionsapparat benutzt. Das trockene Fleischpulver wurde in die, in den Glascylinder passende Hülle von Filtrirpapier gefüllt, und nachdem auch das einzelne trockene Muskelpartikel und Extractivstoffe enthaltende Filter dazu gethan war, wurde die Papierhülse mit dem gesammten Inhalt gewogen. Durch Subtraction des vorher schon ermittelten Gewichts von Filter und Hülse von dem gefundenen Gesammtgewicht wurde annähernd das Trockengewicht der Muskelmasse festgestellt. Es mag hier bemerkt werden, dass die auf diese Weise ermittelten Werthe für das Trockengewicht in den folgenden Tabellen durchaus nicht Anspruch auf absolute Genauigkeit eines constanten Trockengewichts erheben, wie es nach Trocknen des gesammten Wägeobjects bei 100° C. durch wiederholte Wägungen mit constanten Gewichtsresultaten gewonnen wird; sie geben also nur an, wie viel die getrockneten und zubereiteten Fleischmassen bei einmaliger Wägung gewogen haben.

Nachdem die gewogene Hülse mit dem Fleischpulver in den Extractionscylinder eingeführt ist, wird der mit dem reservirten Alkohol beschickte Apparat mit einem Rückflusskühler verbunden und durch Erhitzen im Sandbad mittelst einer gut regulirten kleinen Gasflamme in Thätigkeit gesetzt.

Vorher angestellte Extractionsversuche hatten gezeigt, dass nach 12—16 Stunden alle Extractivstoffe in den Alkohol übergehen, und bei längerer Dauer der Extraction höchstens noch geringe Spuren von Fett ausgezogen werden können; auch ist schon vor Ablauf dieser Zeit der abtropfende Alkohol vollkommen farblos. Es wurde daher bei den folgenden Versuchen die Extraction nach 16 Stunden unterbrochen, und nun aus der Flüssigkeit der Alkohol im Wasserbade verjagt. Das im Kolben möglichst eingedickte Extract war nun zur N-Bestimmung nach der Methode von Kjeldahl fertig.

Da das Kjeldahl'sche Verfahren in der allgemeinen Ausführung als bekannt vorausgesetzt werden kann, so darf hier wohl von einer langen Schilderung Abstand genommen werden. Jedoch sei es gestattet, einzelne Punkte, resp. Modificationen hervorzuheben, welche bei den vorliegenden Versuchen durch die Umstände bedingt wurden oder sich als praktisch bewährt haben. So ist beispielsweise hervorzuheben, dass sowohl für die Extraction wie für die Zerstörung des Extractes mit dem Schwefelsäuregemisch ein und derselbe Kolben verwendet wurde, nämlich ein langhalsiger Verbrennungskolben, aus schwerschmelzbarem böhmischem Kaliglas, wie sie jetzt meist für diese N-Bestimmungen im Gebrauch sind. Dieselben haben einen Inhalt von circa 200 ccm und einen 15—16 cm langen Hals von 18 bis 22 mm Weite. Da es sich herausstellte, dass mit diesen Kolben auch die Extraction am Soxhlet'schen Apparat ganz gut ausgeführt werden kann, da ferner die Gesammtextractmenge aus circa 30 g Muskeln nicht zu gross ist, um sich mit 20 ccm Schwefelsäuregemisch (1 Thl. engl. + 1 Thl. rauchende Schwefelsäure), dem zur besseren Oxydation noch 0,5—1,0 g Quecksilber zugesetzt wird, ziemlich leicht (nach 4 bis 6 Stunden, je nach dem Fettgehalt) verbrennen zu lassen, so wurde durch Darstellung und Verbrennung des Extracts in ein und demselben Kolben und Verarbeitung der ganzen Masse manche Fehlerquelle ausgeschlossen. Einmal fällt dadurch die Möglichkeit eines Verlustes, die mit dem Uebertragen aus einem Gefäss in das andere stets verbunden ist, vollständig weg, andererseits werden mehrere umständliche und zeitraubende Wägungen und Berechnungen ganz erspart.

Ich lasse nun die Ergebnisse meiner Versuche bezüglich des N-Gehalts des Alkoholextractes der Muskeln vor und nach der Starre zunächst in tabellarischer Anordnung folgen.

Versuch I. Kräftige, längere Zeit regelmässig mit Pferdefleisch gefütterte Katze, am 15. Mai durch Strangulation getödtet.

Sofort nach dem Tode die Muskeln der einen Körperhälfte abpräparirt und verarbeitet. Der übrige Cadaver wird bis zur völligen Entwicklung der Todtenstarre an einem kühlen Orte aufbewahrt und dann erst untersucht.

	Nummer d. Einzelportionen	Verarbeitet wurden in Grammen		Gefunden wurden	
		Gewicht d. feuchten Muskeln	Trockengewicht	Stickstoff in der verarbeiteten Menge	Stickstoff in % auf feuchte Muskeln berechnet
A. Frische Muskeln	I	29,92	7,37	0,1407	0,470
	II	30,10	7,227	0,138	0,458
	III	30,12	7,80	0,141	0,468
	IV	30,12	7,78	0,139	0,461

	Nummer d. Einzelportionen	Verarbeitet wurden in Grammen		Gefunden wurden	
		Gewicht d. feuchten Muskeln	Trockengewicht	Stickstoff in der verarbeiteten Menge	Stickstoff in % auf feuchte Muskeln berechnet
B. Starre Muskeln	V	30,115	7,94	0,143	0,474
	VI	29,92	7,65	0,1414	0,4726
	VII	20,255	5,324	0,0987	0,487
	VIII	30,11	7,485	0,148	0,4905

Versuch II. Kräftige, wohlgenährte Katze, durch Strangulation getödtet; sonst wie bei Versuch I.

	Nummer d. Einzelportionen	Verarbeitet wurden in Grammen		Gefunden wurden	
		Gewicht d. feuchten Muskeln	Trockengewicht	Stickstoff in der verarbeiteten Menge	Stickstoff in % auf feuchte Muskeln berechnet
A. Frische Muskeln	I	30,04	6,7	0,1412	0,473
	II	30,0	6,7	0,1382	0,4606
	III	30,08	7,3	0,1442	0,4794
B. Starre Muskeln	IV	30,11	7,7	0,1330	0,4417
	V	30,00	7,5	0,1372	0,4573

Versuch III. Kräftiger Kater, durch Strangulation getödtet, sonst wie bei Versuch I.

	Nummer d. Einzelportionen	Verarbeitet wurden in Grammen		Gefunden wurden	
		Gewicht d. feuchten Muskeln	Trockengewicht	Stickstoff in der verarbeiteten Menge	Stickstoff in % auf feuchte Muskeln berechnet
A. Frische Muskeln	I	28,53	6,895	0,1176	0,412
	II	28,57	6,81	0,108	0,377
	III	28,07	6,78	0,108	0,384
B. Starre Muskeln	IV	27,98	6,45	0,1081	0,386
	V	28,12	6,38	0,1092	0,390
	VI	27,94	6,89	0,1028	0,367

Versuch IV. Grosses starkes Kaninchen, durch Nackenschlag getödtet, sonst wie bei Versuch I.

	Nummer d. Einzelportionen	Verarbeitet wurden in Grammen		Gefunden wurden	
		Gewicht d. feuchten Muskeln	Trockengewicht	Stickstoff in der verarbeiteten Menge	Stickstoff in % auf feuchte Muskeln berechnet
A. Frische Muskeln	I	27,94	6,71	0,1044	0,3738
	II	28,02	6,805	0,1071	0,382
	III	28,15	6,86	0,1127	0,4003
B. Starre Muskeln	IV	27,93	7,01	0,1176	0,421
	V	28,046	6,99	0,1260	0,449
	VI	28,19	6,94	0,1106	0,392
	VII	27,30	6,88	0,1127	0,4142

Versuch V. Kräftige, sehr fette Katze, nach 8 tägigem Hungern durch Strangulation getödtet, sonst wie bei Versuch I.

	Nummer d. Einzelportionen	Verarbeitet wurden in Grammen		Gefunden wurden	
		Gewicht d. feuchten Muskeln	Trockengewicht	Stickstoff in der verarbeiteten Menge	Stickstoff in % auf feuchte Muskeln berechnet
A. Frische Muskeln	I	35,05	8,62	0,126	0,360
	II	35,14	8,61	0,136	0,386
	III	35,00	8,56	0,1411	0,4003
B. Starre Muskeln	IV	34,79	8,30	0,1302	0,374
	V	34,88	8,34	0,1356	0,389
	VI	35,60	8,42	0,1344	0,378

Ueberblicken wir nun die erhaltenen Resultate und fassen wir die auf den Stickstoffgehalt bezüglichen Ergebnisse ins Auge.

In nachstehender Tabelle sind die Durchschnittswerthe aus den 5 Versuchen in übersichtlicher Weise zusammengestellt.

Durchschnittlicher Stickstoffgehalt der alkoholischen Muskelauszüge nach den einzelnen Versuchen geordnet, berechnet auf Procent frischer Muskeln.

Versuch	Thiergattung	Lebensfrische	Starre	Differenz	Bemerkungen
I	Katze	0,464	0,482	+ 0,018	Thier sehr kräftig; Starre gut.
II	Katze	0,471	0,450	— 0,021	Thier fett, kräftig; Starre gut.
III	Katze	0,391	0,381	— 0,01	Katze tragend; Starre gut.
IV	Kaninchen	0,385	0,418	+ 0,033	Thier fett, gross.
V	Katze	0,383	0,380	— 0,003	8 Tage Hunger.

Es ist aus diesen Zahlen ersichtlich, dass für die frischen Musln die Durchschnittswerthe der einzelnen Versuche in ziemlich gen Grenzen, von 0,383—0,471 Proc. des Gewichts der frischen iskeln schwanken, die Differenz also = 0,088 Proc. beträgt. Den drigsten Gehalt (0,383 Proc. N) gab allerdings das Alkoholextract r Hungerkatze; indessen lieferte auch einmal das Fleisch eines im sten Ernährungszustande getödteten Thieres (Katze) nur 0,391 Proc. N, dass hier von einer bemerkenswerthen Abnahme des Stickstoffgelts durch den 8 tägigen Hunger offenbar nicht die Rede sein kann.

Das Mittel aus den Durchschnittszahlen der 5 einzelnen Versche ergiebt für den Stickstoffgehalt des Alkoholextracts der frischen iskeln 0,419 Proc. In gleicher Weise ergeben sich für den Stickffgehalt des Extracts der starren Muskeln die Grenzwerthe von 380—0,482 Proc., also eine Differenz von 0,102 Proc., und als Mittel r einzelnen Versuche 0,422 Proc., also ein Plus zu Gunsten der irren Muskeln im Betrage von 0,003 Proc., ein Unterschied, der ein genug ist, um die Schlussfolgerung durchaus begründet erschein zu lassen, dass irgend eine Veränderung in den Menn der stickstoffhaltigen Extractivstoffe während der ntwicklung der Muskelstarre nicht stattfindet.

In mehreren Fällen habe ich nun auch den Stickstoffgehalt des it Alkohol bereits erschöpften Muskelpulvers festgestellt und mich ibei ebenfalls des Kjeldahl'schen Verfahrens bedient. Das trockene uskelpulver eignet sich, weil durch die vorangegangene Extraction r störende Fettgehalt entfernt ist, vortrefflich zu dieser Methode. a es mir hier nicht auf besondere Genauigkeit ankam, habe ich as Muskelpulver nicht correct bis zur Gewichtsconstanz auf 100° C. hitzt, sondern habe die Wägungen sogleich ausgeführt, nachdem er Alkohol von dem in der Hülle befindlichen Rückstand vollständig erdunstet war.

Stickstoffgehalt des Muskelrückstandes.

	Portion	Verbrauchte Muskelmasse feucht	Stickstoff im Rückstand d. angewandten Muskelmenge	Stickstoff des Rückstandes in %	Stickstoff des Extractes in %	Summe = Gesammtstickstoff des Muskels in %
ersuch III	II	28,57	0,894	3,1299	0,3773	3,5072
	VI	28,12	0,952	3,385	0,3883	3,773
ersuch IV	III	28,15	0,881	3,13	0,4003	3,5803
	VII	28,19	0,812	2,88	0,392	3,272
Versuch V	III	35,00	1,192	3,407	0,403	3,810

Die durch Addition der beiden Einzelwerthe gefundenen Zahlen ür den Gesammtstickstoffgehalt des Muskels zeigen eine befriedigende

Uebereinstimmung mit den in der Literatur verzeichneten Durchschnittswerthen.

Der aus den 5 angeführten Analysen ermittelte Durchschnittswerth beträgt = 3,59 Proc. Stickstoff. Voit hat nun bekanntlich den Gesammtstickstoffgehalt des Fleisches auf rund 3,4 Proc. angegeben und nur geringe Schwankungen innerhalb sehr enger Grenzen gefunden.

Petersen[1]) stellte als Durchschnitt 3,27 Proc. fest, wobei sich Schwankungen von 3,05—3,64 Proc. fanden.

Huppert[2]) fand 3,3 Proc. als Durchschnitt; ebenso fand Almén[3]) im Rindfleisch 3,328 Proc., während Nowak[4]) etwas höhere Zahlen, bis 3,8 Proc. als höchsten Werth, angiebt. Freilich beziehen sich die eben angeführten Angaben fast durchgängig auf Fleisch von den verschiedenen Schlachtthieren.

Die Frage, die mir am Anfange meiner Untersuchungen vorgelegt worden war, war durch die angeführten Versuchsresultate evident dahin beantwortet, dass bei der Starre eine Vermehrung der in Alkohol löslichen N-haltigen Stoffe des Muskels nicht stattfindet. Es wäre durch dieses negative Resultat die weitere Frage nach der Entstehung der Milchsäure des starren Muskels auf ihrem bisherigen Stande beruhen geblieben, wenn nicht die von mir ausgearbeitete Methode der Muskeluntersuchung in unverhoffter Weise die Möglichkeit geschaffen hätte, zugleich mit dem N-Gehalt auch den Säuregrad der Muskelauszüge quantitativ festzustellen.

Die bei der Extraction der Muskeln im Soxhlet'schen Apparate gemachten günstigen Erfahrungen legten den Gedanken nahe, dass es möglich sein müsse, in den alkoholischen Auszügen direct auf titrimetrischem Wege den Säuregrad genau festzustellen. Es war mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen, dass die im Muskel enthaltene freie Milchsäure vollständig durch den Alkohol ausgezogen wird. Ob ausserdem im Extracte noch anderweitige Säuren zugegen sind, ist von mir vorläufig nicht näher experimentell untersucht worden. Freie Kohlensäure war durch das mit dem Extrahiren verbundene vielstündige Kochen ausgeschlossen. Die gefundene freie Säure sollte vorläufig, um einen Vergleichsmaassstab für die einzelnen Versuche zu gewinnen, einfach auf Milchsäure berechnet werden. Es war zu hoffen, dass derartige Säurebestimmungen genauere Resultate geben würden, als die bisher übliche Bestimmung der Milchsäure durch

1) Zeitschr. f. Biologie. VII. Bd. S. 166—178.
2) Ebenda. VII. Bd. S. 254—260.
3) Maly's Ber. f. Thierch. 1877. S. 308.
4) Ebenda. I. Bd. S. 238.

Aetherausschüttelung, wobei eine vollständige Isolirung der Säure kaum möglich ist.

Diese Voraussetzungen waren zutreffend. Es gelingt ohne jegliche Schwierigkeit in der alkoholischen Extractionsflüssigkeit nach Zusatz von einigen Tropfen Phenolphthalein den Säuregrad durch Titriren mit Normalnatronlauge zu bestimmen. Die etwas gelb-bräunliche Färbung der Flüssigkeit hindert, wie die ersten Versuche schon ergaben, die genaue Beobachtung der Endreaction in keiner Weise; nach dem Titriren, welches mit der Gesammtmenge gleich im Extractionskolben ausgeführt wird, kann dann die Flüssigkeit ohne Weiteres nach der Kjeldahl'schen Methode auf Stickstoff verarbeitet werden.

Geht man von der bisher allgemein adoptirten Annahme aus, dass der lebensfrische Muskel keine oder nur geringe Mengen freier Säure aufweist, und dass bei der Starre eine Milchsäurebildung stattfindet, so müssten sich bei der Leichtlöslichkeit der Milchsäure in Alkohol die Alkoholauszüge des starren Muskels durch einen Ueberschuss an freier Säure von denen der frischen Muskeln unterscheiden, gleichviel, ob nur Milchsäure allein vorhanden oder gebildet worden war, oder ob ausserdem noch andere Säuren zugegen sind. Ein Ueberschuss von Säure musste unter allen Umständen hervortreten, wenn bei der Starre freie Säure entstanden war.

Das höchst unerwartete Ergebniss der von diesem Gesichtspunkte aus in 3 Versuchen — zur Controle jedesmal in 3—4 getrennten Einzelversuchen — vorgenommenen Säurebestimmungen ist nachstehend tabellarisch zusammengestellt.

	Nummer der Einzelportionen	Versuch I. Katze		Versuch II. Kaninchen		Versuch III. Katze (nach 8täg. Hungern)	
		Gewicht d. untersuchten frischen Muskeln	Milchsäure in % der frischen Muskeln	Gewicht d. untersuchten frischen Muskekn	Milchsäure in % der frischen Muskeln	Gewicht d. untersuchten frischen Muskeln	Milchsäure in % der frischen Muskeln
A. Frische Muskeln	I	30,035	0,883	27,94	0,873	35,04	0,769
	II	—	—	28,02	0,931	35,15	0,871
	III	—	—	28,15	0,879	35,00	0,849
	IV	—	—	—	—	—	—
B. Starre Muskeln	V	27,98	0,9464	27,75	0,915	35,00	0,771
	VI	28,12	0,791	27,93	0,770	34,79	0,761
	VII	27,94	0,8438	28,19	0,907	34,88	0,739
	VIII	—	—	27,31	0,929	35,60	0,809

Im Mittel enthielten also in den 3 Versuchen

A. Die frischen Muskeln	I 0,88	II 0,89	III 0,82 % freie Milchs
B. Die starren Muskeln	I 0,86	II 0,88	III 0,77 % " "

Es ist kaum nöthig, diese Zahlen zu commentiren, sie zwingen einfach zu der Annahme, dass bei der Starre keine Bildung von Säure stattgefunden haben kann, und zeigen, dass der frische Muskel genau die gleiche Menge freier Säure aufweist als der starre.

Damit wird aber natürlich das weitere Suchen nach der Quelle, aus welcher die Säure des starren Muskels abstammt, gegenstandslos. Sie kann ebensowenig aus dem Glykogen, wie aus einem anderen im Momente des Todes in den Muskeln vorhandenen Bestandtheil entstanden sein, aus dem einfachen Grunde, weil sie selbst schon im Momente des Todes vorhanden ist, und wir gelangen so zu dem Schlusse, dass chemische Vorgänge und Veränderungen bei der Todtenstarre, abgesehen von der Myosingerinnung, wohl überhaupt in erheblichem Maasse nicht stattzufinden brauchen, da nach der Untersuchung Boehm's dieser Process auch ohne Veränderung des Glykogenbestandes des Muskels sich abspielen kann.

Die reiche Literatur der letzten Jahre über die Chemie des Muskels liefert mancherlei interessante Beiträge zu der Frage nach der Säurebildung im Muskel. Die bisherige Annahme einer alkalischen Reaction des frischen, resp. ruhenden Muskels ist schon durch mancherlei Befunde anderer Autoren wankend geworden. Von mehreren Seiten ist constatirt worden, dass zum Mindesten die Auszüge frischer ruhender Muskeln saure Eigenschaften haben, und es ist in der That nichts leichter, als den Nachweis zu führen, dass dies richtig ist. Man braucht nur einige Muskeln, die man direct von dem Körper eines eben decapitirten Frosches abgetrennt hat, in bereitstehendes, lebhaft siedendes Wasser zu werfen, unter dem Wasser mit der Scheere etwas zu zerschneiden und kann sich dann leicht überzeugen, dass eine durch Alkali gefärbte Phenolphthaleinlösung sofort durch Zusatz des Muskeldecoctes entfärbt wird.

Da die meisten der neueren Autoren [1]) sich vorwiegend mit der Ermittlung des Unterschiedes des Säuregrads des ruhenden und thätigen Muskels beschäftigt haben und die Verhältnisse der Todtenstarre nicht berühren, so sehe ich von einer eingehenden Besprechung der Literatur, die mein eigenes Thema weniger direct berührt, hier ab.

Ueber den Milchsäuregehalt des frischen und starren Muskels liegen Untersuchungen von R. Boehm [2]) vor. In seiner Abhandlung

1) Moleschott u. Battistini, Archiv. Ital. Vol. VIII. p. 90—124; Warren, Pflüger's Archiv. XXIV. Bd. S. 392ff.; Astaschewsky, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chem. IV. Bd. S. 397.

2) Pflüger's Archiv. XXIII. Bd. S. 57.

ist auch erwähnt, dass schon das Decoct frischer Muskeln freie Milchsäure enthält, die demselben durch einfaches Ausschütteln mit Aether entzogen werden kann.

Im Uebrigen fand Boehm einen Unterschied des Milchsäuregehalts des frischen und starren Muskels zu Gunsten des letzteren. Bei diesen Untersuchungen wurde aber die Frage nach der Acidität des Muskels in beiden Zuständen nicht berücksichtigt, die Milchsäure vielmehr aus den vorher mit Baryt neutralisirten und nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure mit Aether ausgeschüttelten Extracten als Zinksalz isolirt und gewogen.

Da ich selbst bis jetzt noch keine directen Bestimmungen der Milchsäure in meinen Extracten ausgeführt habe, so kann in auch nicht entscheiden, ob und wie die von mir ausgeführten Aciditätsbestimmungen der Muskelextracte mit den früheren Befunden in Einklang zu bringen sind. Es muss dies weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Mit nochmaligem Hinweis auf obige tabellarische Zusammenstellung erscheint es mir auch besonders bemerkenswerth, dass der Säuregrad der Muskeln ein verhältnissmässig sehr hoher ist und in den verschiedenen Versuchen, also bei verschiedenen Thieren, so geringe Differenzen aufweist und auch bei dem Thiere (Katze), welches volle 8 Tage gehungert hatte, keine erhebliche Abnahme erkennen liess. Diese letztere Beobachtung scheint mit den Ergebnissen Demant's[1]) übereinzustimmen, der ebenfalls nur sehr geringe Abnahme des Milchsäuregehalts des Muskels durch die Inanition nachweisen konnte.

Leipzig, Ende Juli 1890.

1) Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chem. III. Bd. S. 388.

VIII.

Lolium temulentum in pharmakognostischer, chemischer, physiologischer und toxikologischer Hinsicht.

Von

Dr. med. Paul Antze.

Pharmakognostisches.

Lolium temulentum L. (Taumellolch, Schwindelhafer, Trespe) gehört in die Familie der Gräser (Gramineae). Die Pflanze hat einen steifen, aufrechten Halm, der eine Höhe von 40—80 cm erreicht. Die Aehre selbst ist circa 15 cm lang und besteht aus entfernten Aehrchen, die wie alle Loliumarten mit der schmalen Seite der ausgehöhlten Spindel zugekehrt sind. Die Klappe ist so lang oder länger als die Aehrchen, die untere Spelze endet in eine gebogene Granne, welche länger ist als die Spelze. Die Blüthen sind kürzer — oder länger — begrannt, bei der Fruchtreife elliptisch. ⊙ Juni bis August. Die Pflanze ist 1jährig.

Zumal in nassen Jahren findet sich Lolium temulentum nicht selten unter den Halmfrüchten, besonders unter der Gerste und dem Hafer; die Pflanze scheint über ganz Europa verbreitet zu sein.

Der Nachweis des Lolches kann durch mikroskopische Untersuchung des Getreides, des Brodes oder des Erbrochenen geführt werden. Die Stärkekörner ähneln denen des Hafers und zeigen eine zusammengesetzte Structur.

Das damit verunreinigte Mehl ist grau, das daraus gebackene Brod schwärzlich, bitter und riecht eigenthümlich. Wenn man das Mehl mit Alkohol digerirt und filtrirt, so erscheint das Filtrat beim Vorhandensein des Lolches grünlich.

Chemischer Theil der Prüfung des Taumellolches.

Bisherige Prüfungen.

Lolium temulentum wurde bisher nur ungenügend untersucht. Blei[1]) fand in dem Samen einen Bitterstoff; doch gelang es ihm

1) Repert. Pharm. XLVIII. Bd. S. 169; LXII. Bd. S. 175.

nicht, denselben rein darzustellen. Er beschrieb diesen Stoff als leichtes schmutzigweisses, in Wasser und Weingeist ziemlich lösliches, aus weingeistiger Lösung durch Aether fällbares Pulver. Ludwig und Stahl[1]) erhielten ihn als zähe gelbe, in Wasser, Weingeist und Aetherweingeist lösliche Masse von bitterkratzendem Geschmack, die durch Behandlung mit verdünnten Säuren gespalten wird. Nach Blei enthalten die Samen dieses Grases mit den anhängenden Spelzen in 1000 Theilen: Chlorophyll 75, Weichharz 35, bitteren Extractivstoff mit salzsauren und schwefelsauren Salzen 60, Zucker 7, Eiweiss 6, Extractstoff mit apfelsaurem Kalk 15, Gummi mit schwefelsaurem und salzsaurem Kali 30, Amylum 299, Kleber 8.

Eigene Versuche zur Auffindung und Darstellung des in der Pflanze enthaltenen giftig wirkenden Stoffes.

Nachdem mehrere zur Darstellung von Pflanzenalkaloiden vorgeschlagene Methoden ohne befriedigende Resultate versucht waren, wurde folgendes Verfahren in Anwendung gebracht. Der Samen der Pflanze, mit Wasser und Alkohol extrahirt, lieferte eine bräunlichgrüne, bitter schmeckende, eigenthümlich riechende, neutral reagirende Tinctur. Diese wurde in einen Destillationsapparat gebracht und, nachdem (um das Ueberschäumen zu verhüten) etwas gut ausgewaschener Sand zugesetzt war, im Wasserbade langsam zum Destilliren gebracht, so lange bis der Sand nahezu trocken lag. Das farblose klare Destillat besass eine schwach alkalische Reaction und war in dasselbe der eigenthümlich widerliche Geruch übergegangen, welchen vorher die Tinctur erkennen liess. Der Rückstand der Destillation, mit verdünntem Alkohol aus dem Sande gewaschen, ergab eine bräunliche Flüssigkeit, die nahezu geruchlos und von bitterem Geschmack war.

Das Destillat, wie der Rückstand wurden sodann getrennt weiteren Prüfungen unterzogen.

Loliin. Der in das Destillat mit den Alkohol- und Wasserdämpfen übergegangene flüchtige Stoff, der alkalische Reaction ergab und sich durch einen eigenthümlichen Geruch andeutete, stellte sich als eine an Stickstoff reiche, äusserst flüchtige Pflanzenbase heraus, die von mir, da ich specifische Wirkungen des Lolches in ihr vermuthete, mit dem Namen „Loliin“ bezeichnet wurde. Die Fixirung dieser Substanz gelang zuerst durch Binden an H_2SO_4, wodurch ein schwefelsaures Salz (Loliinum sulfuricum) gewonnen wurde. Bei Zusatz

1) Archiv f. Pharm. (II.) CXIX. S. 59.

von 5 Tropfen 16proc. H_2SO_4 ging die schwach alkalische Reaction des aus 250 g der Tinctur gewonnenen Destillates in eine neutrale und bei 10 Tropfen in eine schwach saure Reaction über. Diese angesäuerte Solution wurde abermals destillirt, wobei das an Schwefelsäure gebundene Loliin im Rückstand verblieb. Letzteres mit Wasser aus der Retorte gewaschen und auf einem Uhrglase eingedampft, ergab einen weissen, in concentrischen Ringen abgelagerten Niederschlag, der aus mikroskopisch kleinen stäbchenförmigen Krystallen bestand, die sich in dichteren Lagen zu kreuzförmigen und sternförmigen Figuren gruppirt hatten. Das bei dieser zweiten Destillation gewonnene Destillat zeigte sich bei weiterer Prüfung jedoch nicht frei von Loliin, es war also nur ein Theil der Base durch die 10 Tropfen H_2SO_4 fixirt. Erst nach 3maligem Ansäuern und Destilliren gelang es, das Loliin völlig an die Säure zu binden. Die Ausbeute war gering und betrug von 250,0 g der Tinctur, die aus dem Samen im Verhältniss von 1 : 5 gewonnen war, nur 2,112 g an schwefelsaurem Loliin, also 0,85 Proc. Das so gewonnene Salz ist infolge seiner wasseranziehenden, sehr hygroskopischen Beschaffenheit an der Luft leicht zerfliesslich. Wie mit H_2SO_4, so bildet Loliin auch mit anderen Säuren Salze, so z. B. mit HCl das salzsaure Loliin, mit $C_2O_4H_2 + 2H_2O$ = oxalsaures Loliin, mit CH_3COOH = essigsaures Loliin. Diese Salze wurden durch Umkrystallisiren in folgender Weise gewonnen. Nachdem die Base durch Zusatz von Natronlauge aus ihrer schwefelsauren Verbindung frei gemacht war, wurde mit Chloroform, in welches das Loliin überging, ausgeschüttelt und darauf die Chloroformschicht in einer Bürette von der übrigen Flüssigkeit abgeschieden. Durch Ausschütteln dieses Chloroformloliins mit durch HCl angesäuertem Wasser und durch abermaliges Abschichten wurde eine Lösung von Loliinum hydrochloricum erhalten, die eingedampft Krystalle von der Form keilförmig zugespitzter Stäbchen hinterliess, welche die Tendenz zeigten, sich fächerförmig an einander zu legen. Vierseitige Tafeln, sowie Octaëder fanden sich nur spärlich dazwischen zerstreut. — Die mit Oxalsäure gewonnenen Krystalle zeigten keine charakteristischen Formen, sondern waren denen, welche die Oxalsäure selbst bildet, ziemlich gleich. Schüttelt man dagegen das Chloroformloliin mit Essigsäure aus und dampft die essigsaure Lösung ein, so erhält man nadelförmige Krystalle von essigsaurem Loliin, die sich rechtwinklig aneinanderreihen und dadurch farrenkrautartige Figuren bilden. Vierseitige Tafeln sind zwischendurch ziemlich zahlreich. Dampft man die Solution des essigsauren Loliins nicht ein, sondern entzieht derselben (im Exsiccator)

unter der Luftpumpe über Schwefelsäure die Feuchtigkeit, so kommt es nicht zur Bildung von Nadeln, sondern es entstehen unregelmässige Figuren von überwiegend kreuzförmiger Gestalt. Dazwischen sieht man wieder Täfelchen mit abgestumpften Ecken (Achtecke), ferner Sechsecke, rhombische Prismen, Octaëder u. s. w.

Die Reactionen, welche Loliin ergab, sind folgende:

1. mit Meyer'schem Reagens (Kaliumquecksilberjodid: HgCl + KJ). Die weingeistige Lösung von Loliin zeigt bei Zusatz von einigen Tropfen dieses Reagens eine weisse Trübung und Fällung; setzt man vorher einige Tropfen Natronlauge hinzu, so wird die Fällung gelbroth.

2. mit Ueberchlorsäure wird in der durch HCl neutralisirten oder sauer gemachten wässrigen oder weingeistigen Lösung eine weisse Trübung und Fällung erzeugt, die bei Zusatz von 1 Tropfen Nessler'schem Reagens in gelbrothe Fällung übergeht, wogegen 1 Tropfen der Meyer'schen Lösung die weisse in eine gelb-grüne Fällung überführt.

3. Ammoniummolybdänsäure der Lösung des salzsauren Loliins hinzugefügt, lässt eine weisse Trübung entstehen, die nach einiger Zeit in eine klare kanariengelbe Farbe übergeht. Bei Zusatz von Natronlauge verschwindet die gelbe Farbe und die Solution wird farblos.

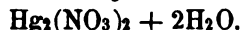
4. mit Phosphorwolframsäure. Die neutralisirte oder mit HCl angesäuerte Loliinlösung zeigt eine starke weisse Trübung und Fällung, sobald einige Krystalle der Phosphorwolframsäure direct in der Flüssigkeit gelöst werden; letztere bleibt auch bei Zusatz von Wasser trübe. Die Reaction tritt jedoch nicht ein, wenn statt der Krystalle eine wässrige Lösung dem Liquor zugesetzt wird. — Die schwach alkalische, wässrige oder alkoholische Lösung des Loliin geht mit Phosphorwolframsäure keine Reaction ein; diese tritt aber ein, sobald 1 Tropfen Natronlauge zugesetzt ist, wobei dann eine weisse Trübung entsteht, die sich durch Zusatz von HCl wieder löst.

5. Nessler'sches Reagens (Quecksilberkaliumjodidlösung: HgJ_2. 2KJ + NaHO) erzeugt sowohl in der wässrigen oder spirituösen, wie auch in der mit HCl neutralisirten, angesäuerten oder mit Natronlauge versetzten Lösung des Loliin eine tief gelbrothe Fällung. (In Ammoniak bewirkt Nessler'sches Reagens eine gleiche Fällung und ist auch bei Loliin die Reaction wahrscheinlich auf seinen reichen Gehalt an Ammoniak zurückzuführen.)

In der angesäuerten Lösung tritt die Reaction erst dann ein, wenn von dem Nessler'schen Reagens so viel zugesetzt ist, dass die

Flüssigkeit neutral oder alkalisch reagirt. — Die in der angesäuerten Lösung bewirkte Fällung geht bei Zusatz von 2 Tropfen Ammoniummolybdänsäure, 5 Tropfen Natronlauge und 3 Tropfen HCl in eine dunkelgrüne klare Farbe über, die nach einiger Zeit schwarzgrün wird.

6. mit salpetersaurem Quecksilberoxydul:



$$Hg_2(NO_3)_2 + 2H_2O.$$

Der Nachweis der Ammoniakhaltigkeit des Loliin wurde sodann durch folgendes Verfahren constatirt. Eine geringe Menge, 10 g, der wässrig-weingeistigen Loliinlösung, bis zu einem feuchten Rückstande mit Natronkalk und etwas Seesand auf dem Wasserbade eingedampft und in einem Platintiegel geglüht, liess Dämpfe aufsteigen, die ein mit einer Lösung von Hydrargyrum nitricum oxydulatum befeuchtetes Fliesspapier intensiv schwarz färbten.

Die Darstellung des reinen Loliins gelang ebenfalls aus der Chloroformlösung dieser flüchtigen Base, indem in flacher Schale das Chloroform an der Luft verflüchtigt wurde. Das Loliin selbst krystallisirt nicht, sondern stellt eine wenig gefärbte, widerlich riechende amorphe Masse vor, die sich sowohl in Wasser, wie auch in Alkohol, Aether und Chloroform löst. Die Reactionen für das reine Loliin sind dieselben, wie sie für dessen wässrige und alkoholische Lösungen bereits angegeben wurden. Da das Loliin sehr flüchtig ist, so ist anzunehmen, dass sich ohne Zweifel ein grosser Theil desselben mit dem Chloroform verflüchtigt hatte, weswegen sich eine quantitative Bestimmung über die Menge des in der Pflanze enthaltenen Loliins nicht machen liess; auch war das erhaltene Quantum so gering, dass von der Ausführung einer Elementaranalyse Abstand genommen werden musste.

Temulentin. Die weiter angestellten Prüfungen beziehen sich auf den bei der Destillation der Tinctur 250 g enthaltenen Rückstand. — Die braune, trübe, mit Alkohol aus dem Sande gewaschene Masse wurde mit 20 g neuem Sand versetzt und in einer Porzellanschale über dem Wasserbade bis zur Trockenheit eingedampft, sodann 1 g Ferrum sesquichloratum (Fe_2Cl_6) und 2 g Natrium carb. ($Na_2CO_3 + 2Aq.$) hinzugesetzt, die Mischung zusammen gerieben, in einen Extractionsapparat gebracht und in demselben mehrere Stunden hindurch mit 200 ccm Alkohol ausgezogen. Das neutral reagirende Extract wurde sodann bis auf einen trockenen Rückstand eingedampft, dieser mit etwas Alkohol ausgewaschen und schliesslich mit 20 g Calcaria usta zusammengerieben; das so entstandene Pulver in eine zur Hälfte mit Benzol gefüllte Flasche gebracht, zusammengeschüttelt und filtrirt, ergab eine dunkelbraune klare Flüssigkeit. Diese wurde mit gleichen

Theilen salzsaurem Wasser übergossen, ausgeschüttelt und abgeschichtet. Der Farbstoff war grösstentheils am Benzol verblieben, jedoch wurde gänzliche Entfärbung der salzsauren Flüssigkeit erst durch Auskochen mit Thierkohle (Knochenkohle) erzielt. In dieser salzsauren Solution liess sich durch verschiedene Reactionen (s. unten) das Vorhandensein eines basischen Körpers nachweisen, der in vieler Hinsicht sich anders verhielt, als die flüchtige Base, auch, wie später gezeigt werden soll, andere physiologische und toxische Erscheinungen zeigte; so z. B. fand sich die narkotische, taumelerregende Wirkung ausschliesslich an die feste Base gebunden, weswegen diese mit „Temulentin" bezeichnet wurde.

Ebenso wie Loliin bildet auch Temulentin mit Säuren Salze, welche charakteristische Krystalle zeigen.

Temulentum hydrochloricum, durch Eintrocknen der salzsauren Lösung im Exsiccator erhalten, lieferte Krystalle von der Form feiner langer Nadeln oder kürzerer Stäbchen. Erstere waren pinsel- oder palmblattförmig aneinandergelagert, letztere meist sternförmig zusammengetreten. Vereinzelt fanden sich dazwischen spindelförmige Figuren, selten Octaëder. — Sehr schöne Krystalle wurden sodann durch Umkrystallisiren des salzsauren in essigsaures Temulentin erhalten. An lange glänzende Stäbe heften sich kürzere in genau rechtwinkliger Lagerung. Sämmtliche Ausläufer, Verzweigungen und Vorsprünge enden helmspitzenförmig. Ausserdem finden sich zwischendurch zerstreut zahlreiche Krystalle von Briefcouvertform (Octaëder).

Rein, ohne Verbindung mit Säuren, wurde das Temulentin durch folgendes Verfahren erhalten. Der Rückstand des Destillates der weingeistigen Tinctur mit Wasser und Alkohol aus dem Sande gewaschen, wurde mit so viel Calcium hydricum, wie vorher Tinctur vorhanden war, vermischt, die Masse unter fortwährendem Umrühren eingedampft und der Trockenrückstand in einer Reibschale zerrieben. Das so erhaltene gelbgrüne amorphe Pulver wurde in eine Flasche gebracht, reichlich mit Chloroform übergossen und ausgeschüttelt, wobei die durch die Kalkmilch aus ihren Verbindungen gelöste Base in das Chloroform überging. Die klare farblose Chloroformlösung, auf ein Uhrglas filtrirt und auf dem Wasserbade eingedampft, ergab als Rückstand das reine Temulentin, einen Körper, der sich schwer löst. Die zur Darstellung benutzten 150 g der Tinctur, welche im Verhältniss von 1 : 5 aus dem Samen gewonnen waren, lieferten eine Ausbeute von 0,264 g also 0,88 Proc. Temulentin.

Folgende Reactionen wurden mit Temulentin erhalten:

1. Meyer'sche Lösung bewirkt in der durch Natronlauge alkalisch gemachten Lösung einen gelbrothen Niederschlag, der sich bei Zusatz von einigen Tropfen HCl wieder auflöst. In mit HCl sauer gemachter Lösung bewirkt das Meyer'sche Reagens keine Fällung, doch wird die vorher dünnflüssige Lösung dadurch zäher, so dass beim Schütteln Blasen entstehen, die sich lange halten, wie die Blasen in geschüttelten Eiweisslösungen.

2. Ammoniummolybdänsäure: $(NH_4)_2Mo_2O_7 + H_2O$ bringt in alkalisch gemachter Lösung eine leichte Trübung und geringe weisse Fällung hervor. In salzsaurer Lösung entsteht eine schwache Gelbfärbung, die sich bei Zusatz von 1 Tropfen Natronlauge wieder verliert.

3. Phosphorwolframsäure lässt in salzsaurer und schwefelsaurer Temulentinlösung eine starke Trübung und weisse Fällung entstehen, die sich durch Erhitzen noch vermehrt.

4. Acidum tannicum. Eine bis zu völliger Farblosigkeit mit Wasser verdünnte Gerbsäure erhält auf Zusatz von einigen Tropfen der mit Natronlauge alkalisch gemachten Temulentinlösung ihre rothbraune Färbung zurück.

5. Nessler'sches Reagens bewirkt in alkalischer Lösung gelbrothe Trübung und Fällung, ebenso in salzsaurer Lösung, sobald durch die Einwirkung des Reagens die Solution neutral geworden.

6. Zweifach chromsaures Kali. Von dem nach obigem Verfahren rein dargestellten Temulentin wurde ein Körnchen auf ein Uhrglas gebracht, sodann einige Krystalle 2fach chromsaures Kali und 2 Tropfen concentrirte Schwefelsäure hinzugesetzt. Die anfangs gelbrothe Färbung ging dabei in eine schöne dunkelgrüne Färbung über.

7. Salpetersaures Quecksilberoxydul. Ebenso wie Loliin, ist auch Temulentin ammoniakhaltig, da wie bei der flüchtigen Base auch hier beim Glühen die aufsteigenden Dämpfe ein in salpetersaure Quecksilberlösung getauchtes Fliesspapier intensiv schwarz färben.

8. Rhodankalium bewirkt mit einer Lösung von salzsaurem Temulentin eine schöne Gelbfärbung.

Ein weiterer Versuch mit der weingeistigen Tinctur der Samen von Lolium temulentum unter Zugrundelegung des Stass'schen Verfahrens zur Isolirung von Alkaloiden.

1 Kilo der weingeistigen Tinctur, welche im Verhältniss von 1 : 5 aus den Loliumsamen bereitet war, wurde kalt mit einer concentrirten Lösung von 25 g Weinsäure versetzt. Nach dem Um-

schwenken der Flüssigkeit setzten sich in ganz kurzer Zeit perlmutterglänzende weisse Schüppchen in ziemlich bedeutender Menge ab. Sonst blieb die Tinctur an Farbe und Geruch unverändert; es schien also durch die Weinsäure eine andere organische Säure verdrängt, resp. durch dieselbe ersetzt zu sein. Daraus, dass der ausgeschiedene Körper nicht in der Tinctur gelöst blieb, war anzunehmen, dass derselbe für sich in Alkohol unlöslich und ursprünglich nur in seinen Verbindungen, aus denen ihn jetzt die Weinsäure frei gemacht hatte, in der Tinctur in Lösung erhalten wurde. Nach dem Absetzen der glänzenden Schuppen wurde die überstehende Flüssigkeit abfiltrirt, die Schuppen auf einem Filter gesammelt, mit absolutem Alkohol ausgewaschen und zuletzt bei 100° getrocknet.

Die Analyse erstreckte sich:

1. auf die in der Tinctur gelöst gebliebenen Alkaloide;
2. auf den ausgeschiedenen festen Körper.

Die Prüfung der Tinctur ergab, dass sich in derselben ausser Fett, Harz, Farbstoff u. s. w. die schon früher in Bezug auf ihre Eigenschaften beschriebene flüchtige Base befand. Dieselbe wurde durch Destillation, Binden an Säure, Freimachen mit Natronlauge, Ausschütteln mit Chloroform und vorsichtiges Eindampfen rein dargestellt. Die Ausbeute betrug jedoch nur 0,127 g reines Loliin, so dass von einer Elementaranalyse abgesehen werden musste.

Analyse des festen Körpers. Derselbe erschien nach dem Auswaschen mit Alkohol und nach dem Trocknen in Form feiner, seidenglänzender, weisser Blättchen; dieselben waren in Alkohol unlöslich, schwer löslich in kaltem, leichter in heissem Wasser. Ein nasses blaues Reagenspapier wurde davon stark geröthet, was auf eine organische Säure schliessen liess.

Nessler'sches Reagens brachte in der wässrigen Lösung sofort eine braungelbe Fällung hervor, Ammoniak anzeigend. Mit verdünnter Natron- und Kalilauge bildet die Säure gut krystallisirende Salze, welche sich in H_2O lösen. Beim Erhitzen mit CaO entwickeln sich stark riechende Dämpfe, die Säure zersetzt sich und lässt eine organische Base frei werden, die sich als das früher dargestellte Temulentin erwies. In der Säure, welche somit als „Temulentinsäure" bezeichnet werden kann, ist also das Temulentin an Säure gebunden und darf daher das Temulentin nicht als eine präformirte Pflanzenbase, als ein Alkaloid, bezeichnet werden, sondern es ist als ein Spaltungsproduct der Temulentinsäure zu betrachten. — Beim Erhitzen mit NaOH entwickelte sich aus der Temulentinsäure Ammoniak. Der Schmelzpunkt dieser Säure liegt bei 234°, bei welcher Temperatur

sich dieselbe unter Schwärzung zersetzt. Auf dem Platinbleche erhitzt, verkohlte die Temulentinsäure, ohne dass theilweise Sublimation stattfand. — Das Kilo Tinctur ergab eine Ausbeute von 2,5 g Temulentinsäure, was, da die Tinctur im Verhältniss von 1 : 5 hergestellt war, auf die frischen Samen berechnet 1,25 Proc. ausmacht.

Die Elementaranalyse ergab folgende Resultate:

1. Stickstoff wurde als Ammoniak (NH_3) bestimmt durch Zersetzung von 0,2 g Substanz mit Natronkalk im Verbrennungsrohr; als Vorlage diente ein mit 30 ccm Normalsalzsäure gefüllter Will-Varrentrapp'scher Kugelapparat. Nachdem die Gasentwicklung beendet, wurden die 30 ccm Säure in ein Becherglas gespült und nun mit Normalkali zurücktitrirt. Verbraucht wurden 29,6 Normalkali, folglich kommen auf die Menge entwickelten Ammoniaks 0,4 ccm Normalsalzsäure.

0,4 ccm Normalsalzsäure entsprechen 0,0068 NH_3, resp. 0,0056 N,
0,2 g Substanz enthalten demnach 0,0056 Stickstoff oder
2,8 Proc. N für die Temulentinsäure.

2. Kohlenstoff und 3. Wasserstoff wurden in einer Operation bestimmt. 0,15 Substanz wurden mit (zuvor stark geglühtem) Kupferoxyd gemischt und damit im Verbrennungsrohr in der üblichen Weise beschickt. Gefunden wurden in 0,15 Substanz 0,153 CO_2, entsprechend 0,153 C und 0,114 H_2O, entsprechend 0,0126 H.

Hiernach wären also gefunden:

Stickstoff	2,8	Proc.
Wasserstoff	8,45	=
Kohlenstoff	27,8	=
Summa	39,05	=

Darnach beträgt der Procentgehalt an Sauerstoff gleich der Differenz, also 60,95 Proc.

Diese Zahlenergebnisse wurden nun zur Aufstellung der Formel verwandt und jeder Procentgehalt des gefundenen Elementes durch das Moleculargewicht des letzteren dividirt. Also:

N	H	C	O
$\frac{2,8}{14} = 02$	$\frac{8,45}{1} = 8,45$	$\frac{27,8}{12} = 2,3$	$\frac{60,95}{16} = 3,8$

Zur Aufstellung der Formel der Temulentinsäure, also zur Feststellung seines Verhältnisses der verschiedenen Elemente zu einander, wurde N, weil dasjenige, welches den geringsten Procentgehalt ergab, als Einheit angenommen und nun die gefundenen 0,2, 8,45, 2,3 und 3,8 mit 5 multiplicirt. — Es kommen darnach auf N = 1, H = 42,25,

C = 11,5, O = 19. Die Constitutionsformel für unsere in die Gruppe der Amidosäuren zu rechnende Substanz würde also nach Abrundung der gefundenen Zahlen sein:



$$C_{12}H_{42}NO_{19}$$

Toxische und physiologische Wirkung.

a) Bisherige Beobachtungen und Erfahrungen. Lolium temulentum ist unter der Familie der einheimischen Gräser die einzige giftige Pflanze. Sie kann durch Hineingelangen ihrer Samen in das Getreide sowohl zur Vergiftung des Brodes, als auch unter Umständen zu der des Bieres Veranlassung geben. In manchen Gegenden Deutschlands und Oesterreichs traten diesbezügliche Erkrankungen epidemisch auf; doch sind Todesfälle bei Menschen und Thieren nur selten zur Beobachtung gelangt. Jetzt, wo durch Vertilgung des Unkrautes auf dem Halme oder durch Auslesen, resp. Aussieben der giftigen Samen aus dem Getreide in prophylaktischer Hinsicht Manches geschieht, sind Vergiftungen seltener geworden. Im Jahre 1854 fand sich, wie ich der Prager Vierteljahrschrift für Heilkunde entnehme [1]), der Taumellolch (böhmisch Matonocha) in grösserer Menge im Sommerkorn und der Gerste und führte in mehreren Orten Böhmens, besonders in der Umgegend von Schwarzkosteletz zahlreiche Fälle von Intoxicationserscheinungen bei Menschen und Thieren herbei. Bei den Vergifteten stellte sich Stirnkopfschmerz, Schwindel und Ohrenklingen ein; der Magen war schmerzhaft afficirt, die Zunge zitternd, das Schlingen und die Aussprache erschwert. Sodann erfolgte Erbrechen, flüssige mit Anstrengung verbundene Stuhlentleerungen, Mattigkeit, kalte Schweisse und Gliederzittern. Die Kranken gaben an, dass sie wie berauscht seien, dass die Erde sich um sie drehe, und dass es ihnen finster vor den Augen werde. Manche fielen betäubt zu Boden; doch nachdem sie den Rausch ausgeschlafen hatten, waren die angeführten Erscheinungen geschwunden und blieb nur noch durch einige Tage eine Eingenommenheit des Kopfes zurück. Die Quantität des genossenen Taumellolches wurde hierbei nicht festgestellt. Fantoni [2]) beobachtete bei Menschen nach dem Genuss von 1,0 des Extractes von Lolium temulentum schwere Vergiftungserscheinungen. — Alte Leute und Trinker sollen stärker davon ergriffen werden als junge und Kinder.

Auch Pferde und Rinder können durch grössere, dem Futter bei-

1) II. Bd. S. 40 vom Jahre 1856.

2) Jahresber. f. Chemie. VI. Bd. Heft 5.

gemischte Mengen dieses giftigen Grases vergiftet werden; doch pflegen Thiere im Allgemeinen weniger angegriffen zu werden, als der Mensch.

Versuche bei Thieren.

Hunde vertragen 8 g der zerriebenen Taumellolchsamen ohne Schaden, lassen bei einer Gabe von 15 g Vergiftungserscheinungen erkennen, werden aber selbst durch 90 g noch nicht getödtet.[1]) — Federvieh konnte wochenlang mit dem Samen des Taumellolches gefüttert werden, ohne dass sich Vergiftungserscheinungen bei demselben hätten beobachten lassen.

Eigene Versuche.

1. An Fröschen mit Temulentinsäure.

Um jede directe Säurewirkung auszuschliessen, wurden 0,3 g Temulentinsäure mit 10 g Wasser unter Erwärmen mittelst Zusatzes von Natriumcarbonatlösung genau neutralisirt; so gewann ich eine Lösung von temulentinsaurem Natron, 3 Proc. Temulentinsäure enthaltend.

Frosch, 68 g schwer, unter eine Glasglocke gebracht.

10 h. 55 m. 68 Respirationen.[2])

10 h. 59 m. 70 Respirationen.

11 h. 2 m. 0,015 g Temulentinsäure unter die Rückenhaut gespritzt.

11 h. 4 m. 72 Respirationen.

11 h. 12 m. 70 Respirationen. Sonst keine Wirkung.

11 h. 14 m. Noch 0,015 g subcutan.

11 h. 19 m. 76 Respirationen.

11 h. 24 m. 72 Respirationen.

11 h. 25 m. Abermals 0,015 g subcutan.

11 h. 26 m. Auf Reize hüpft er nicht mehr fort, macht nur kriechende Bewegungen; 62 Respirationen.

11 h. 35 m. 0,012 g subcutan.

11 h. 42 m. Sperrt das Maul häufig weit auf. Kriecht auf Reiz kraftlos, lässt sich indess nicht auf den Rücken legen.

1 h. — m. Reagirt sehr schwach auf Reiz, lässt sich aber nicht auf den Rücken legen. Unregelmässige, seltene Athemzüge, etwa 19 in der Minute, häufig mit weitem Aufsperren des Maules.

Frosch, 49 g schwer, unter Glasglocke.

12 h. 12 m. 28 Respirationen.

12 h. 15 m. 0,015 g subcutan.

---

1) Hertwig, N. (Breslau), Sammlung 1829. S. 407. ref. bei Wibmer. III. Bd. S. 237.

2) Die Athemzüge und in späteren Versuchen die Herzschläge wurden nur für je 15 Secunden gezählt.

12 h. 16 m. 34 Respirationen.
12 h. 19 m. 56 Respirationen.
12 h. 21 m. 64 Respirationen.
12 h. 22 m. Springt gegen die Glaswand.
12 h. 24 m. 68 Respirationen, einzelne unter weitem Aufsperren des Maules.
12 h. 30 m. 68 Respirationen.
12 h. 33 m. Noch 0,015 g subcutan.
12 h. 35 m. 50 Respirationen.
12 h. 38 m. 48 Respirationen.
12 h. 43 m. 48 Respirationen.
12 h. 45 m. 0,015 g subcutan.
12 h. 48 m. 62 Respirationen.
12 h. 51 m. 48 Respirationen.
12 h. 56 m. 52 Respirationen.
12 h. 58 m. 54 Respirationen, unregelmässige, theils flache, theils tiefe Athemzüge.
1 h. — m. Noch 0,015 g subcutan.
1 h. 4 m. 40 Respirationen. Reagirt auf Reiz sehr schlaff, lässt sich auf den Rücken legen.
1 h. 12 m. 28 Respirationen. Zumeist nur Kehl-, selten Flankenbewegung.
1 h. 17 m. Herz freigelegt, 28 Schläge (Pulse).
1 h. 22 m. 24 Pulse.
1 h. 40 m. 20 Pulse.
2 h. — m. 20 Pulse. Versuch abgebrochen.

Frosch, 71 g, in Rückenlage festgebunden, Herz freigelegt.

11 h. 40 m. 64 Pulse.
11 h. 42 m. 62 Pulse.
11 h. 44 m. 0,015 g subcutan.
11 h. 50 m. 60 Pulse.
11 h. 51 m. 0,015 g subcutan.
11 h. 54 m. 56 Pulse.
11 h. 58 m. 54 Pulse. Herztöne schwächer.
11 h. 59 m. 0,01 g subcutan.
12 h. 1 m. 48 Pulse.
12 h. 6 m. 28 Pulse.
12 h. 8 m. Unter Streckbewegungen des ganzen Körpers diastolischer Herzstillstand, allgemeines fibrilläres Muskelzittern.
12 h. 11 m. Die Herzschläge beginnen wieder, erst selten, dann etwas häufiger.
12 h. 12 m. 20 Pulse.
12 h. 17 m. 16 Pulse. Systole schwach, bei der Diastole nur mässige Füllung.
12 h. 22 m. 0,008 g subcutan.
12 h. 34 m. 16 Pulse. Herzaction sehr schwach.
12 h. 38 m. 12 Pulse.
12 h. 42 m. Diastolischer Herzstillstand.

12 h. 44 m. Wiederbeginn der Herzaction.

12 h. 46 m. 12 Pulse. Herzrhythmus unregelmässig.

12 h. 49 m. Diastolischer Stillstand in einer Dauer von fast 2 Minuten. Vorhöfe schlagen noch.

Bis 1 h. 29 m., wo der Versuch abgebrochen wurde, trat noch 3 mal diastolischer Herzstillstand ein, der nach 1—3 Minuten wieder in Systole überging.

Frosch, 62 g, auf den Rücken fixirt, Herz freigelegt.

1 h. 5 m. 52 Pulse.
1 h. 8 m. 56 Pulse.
1 h. 10 m. 52 Pulse.
1 h. 11 m. 0,015 g subcutan.
1 h. 13 m. 48 Pulse.
1 h. 20 m. 48 Pulse.
1 h. 30 m. 44 Pulse.
1 h. 32 m. 0,015 g subcutan.
1 h. 37 m. 40 Pulse.
1 h. 44 m. 36 Pulse.
1 h. 57 m. 34 Pulse.
2 h. 5 m. 34 Pulse.
2 h. 8 m. 0,015 g subcutan.
2 h. 13 m. 24 Pulse.

2 h. 16 m. Fast 1 Minute langer diastolischer Stillstand, vereinzelte Athembewegungen an der Kehle und den Flanken.

2 h. 20 m. In 1 Minute nur 2 Pulse. Fibrilläres Zittern der Körpermuskeln.

2 h. 21 m. 3 Pulse. Herzthätigkeit ganz arhythmisch.
2 h. 22 m. 9 Pulse.
2 h. 25 m. 8 Pulse.
2 h. 26 m. 16 Pulse.
2 h. 28 m. 18 Pulse.
2 h. 30 m. 22 Pulse. Systole viel schwächer als zuvor.
2 h. 33 m. 17 Pulse.
2 h. 35 m. 2 Pulse.
2 h. 36 m. 7 Pulse.
2 h. 38 m. 14 Pulse. Athembewegungen erloschen.
2 h. 43 m. 20 Pulse.
2 h. 46 m. 16 Pulse.
2 h. 56 m. 14 Pulse, unregelmässig.

2 h. 59 m. 13 Pulse, arhythmisch. Versuch abgebrochen. Frosch zeigt keine Reaction mehr.

Frosch, 59 g, auf den Rücken fixirt, Herz freigelegt.

11 h. 16 m. 60 Pulse. Nun werden beide Nn. vagi am Halse durchschnitten.

11 h. 18 m. 64 Pulse.
11 h. 20 m. 60 Pulse.
11 h. 21 m. 60 Pulse.

11 h. 22 m. 0,015 g subcutan.
11 h. 24 m. 58 Pulse.
11 h. 27 m. 56 Pulse.
11 h. 40 m. 56 Pulse.
11 h. 41 m. 0,015 g subcutan.
11 h. 44 m. 54 Pulse.
11 h. 51 m. 44 Pulse.
11 h. 55 m. 44 Pulse.
12 h. 5 m. 42 Pulse.
12 h. 15 m. 0,015 g subcutan.
12 h. 20 m. 36 Pulse.
12 h. 28 m. 28 Pulse.
12 h. 42 m. 30 Pulse.
12 h. 51 m. 32 Pulse.
1 h. — m. 32 Pulse. Versuch abgebrochen.

Die Temulentinsäure bewirkt in Dosen von 0,03—0,06 g eine unzweifelhafte Herabsetzung der Herzfrequenz, die auf die Hälfte bis ein Viertel der ursprünglichen Grösse absinkt. Dabei wird die Herzthätigkeit weniger ergiebig, der Rhythmus so unregelmässig, dass die Schlagzahl innerhalb zweier auf einander folgenden Minuten weite Schwankungen zeigt. Günstigen Falles kommt es zum Scheintod des Herzens, d. h. einem bis mehrere Minuten langen diastolischen Stillstand; dann beginnen wieder einzelne zuerst seltene, immer häufigere Pulsationen, ein wirklicher definitiver Herzstillstand tritt auf die angeführten Gaben nicht ein.[1])

Da weiter, wie der letzte Versuch lehrt, die Herabsetzung der Herzfrequenz auch nach Durchschneidung der Nn. vagi eintritt, so muss man auf eine Wirkung der Säure auf die im Herzen selbst gelegenen excitomotorischen Ganglien schliessen. — Ferner wird nach Dosen von 0,03—0,05 g die Reflexerregbarkeit in mehr oder weniger starkem Grade herabgesetzt, günstigen Falles bis zum vollständigen Sinken derselben, so dass der vergiftete Frosch auf Reizung nicht mehr forthüpft, sondern nur langsam fortkriecht, weiterhin sich ohne Widerstreben auf den Rücken legen lässt und auf Reize nur sehr schwach reagirt. Als Ursache dieser Wirkung kann man nur eine centrale Einwirkung supponiren, eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Rückenmarks und vielleicht des Gehirns. Vielleicht erfolgt daneben noch eine Wirkung auf die Muskeln selbst oder auf die motorischen Nervenendigungen, worauf man das fibrilläre Muskelzittern beziehen könnte.

Die schon an sich bei Fröschen nicht ganz rhythmisch ablaufen-

1) Da das Material für Versuche nur gering war, so konnte die Dosis, die bis zum Eintritt definitiven Herzstillstandes erforderlich ist, nicht ermittelt werden.

den Athembewegungen wurden zuerst ein wenig (im 2. Versuche bis auf das 2½ fache) beschleunigt, um dann allmählich seltener zu werden. Charakteristischerweise geht mit der Einwirkung auf die Athemfrequenz eine Aenderung der Athembewegungen Hand in Hand, derart, dass die Flankenathmung schwächer und dafür die Kehlathmung unter Aufsperren des Maules ergiebiger wird. Höchst wahrscheinlich ist auch die Einwirkung auf die Respiration centralen Ursprungs (Affection des Athemcentrums in der Med. obl.).

2. Versuche an Kaninchen.

Kaninchen, die von mir eingehenden Prüfungen mit dem wässrigen Auszuge, sowie mit den Alkaloiden der Pflanze unterzogen wurden, lieferten weitere bemerkenswerthe Resultate. Wie bei Hunden, so bedurfte es auch hier zur Erreichung des tödtlichen Ausganges ziemlich starker Dosen und vermochten 10 g des wässrigen Auszuges der Pflanze (per os applicirt) den Tod noch nicht herbeizuführen, wenn auch schwere toxische Erscheinungen dadurch bewirkt wurden. Erst bei 15 g innerer, aber schon bei 2 g subcutaner Application trat innerhalb 2 Stunden der Exitus ein. Die Temperatur sank dabei unaufhaltsam, der anfangs beschleunigte Puls und Herzschlag verlangsamte sich immer mehr, wurde schwächer und aussetzend, der Athem stockte und trat der Tod unter schwachen Zuckungen und allgemeinen Collapserscheinungen ein. Die Respiration überdauerte die Herzthätigkeit längere Zeit. — Physiologische Wirkungen kommen bei Kaninchen schon in sehr kleinen Dosen zur Beobachtung; 12 Tropfen des wässrigen Extractes, per vias naturales eingeführt, steigerten zunächst die Temperatur um 1,3° C., drückten dieselbe dann aber um 3° herab; bald darauf trat eine abermalige Steigerung ein und hielt sich die Temperatur längere Zeit ziemlich hoch, um erst nach und nach auf die Norm zurückzukehren. Bei einer Gabe von 2 g zeigte sich die anfängliche Steigerung noch beträchtlicher (2° C.), das darauffolgende Sinken jedoch weniger bedeutend, als bei der minimalen Dosis. Bei 10 g dagegen fehlte die anfängliche Temperatursteigerung gänzlich und trat sofort ein Sinken von 3,5° ein, auch ging die Körperwärme im Anus gemessen bis auf 35° C. herab; hierauf folgte eine langsame, aber beträchtliche Steigerung über die Norm.

Bei noch stärkeren Dosen trat der Tod, wie schon oben hervorgehoben, durch Stillstand der Herzthätigkeit ein, sobald die Körperwärme auf 33° C. gefallen war (vgl. die Temperaturcurven Fig. 8). Ausser diesem Einfluss auf die Körperwärme wurde sodann schon nach

kleinen Gaben (20—30 Tropfen) eine bedeutende Verminderung der Fresslust beobachtet, so dass bisweilen 24 Stunden hindurch das Futter fast nicht berührt wurde; die Fresslust stellte sich erst nach mehreren Tagen wieder ein. Häufige kleine Gaben führten zu bedeutender Abmagerung der Thiere, zum Theil wohl infolge Sistirens der Fresslust; doch stellte sich auch Abmagerung ein, wenn sich die Versuchsobjecte so weit an den Genuss des Giftes gewöhnt hatten, dass durch die kleinen Gaben die Fresslust nicht mehr beeinträchtigt wurde.

Wenn nach diesen Beobachtungen bei Kaninchen ein Schluss auf andere Thiere (Pferde, Rinder u. s. w.) gezogen werden darf, so muss der Taumellolch, auch wenn er nur in geringen, nicht toxischen Mengen dem Futter längere Zeit beigemischt ist, als äusserst nachtheilig und schädigend für das Vieh betrachtet werden.

Weitere Versuche an Kaninchen lehrten, dass grössere noch nicht letale Gaben neben dem Sinken der Eigenwärme ein subjectives Frostgefühl hervorbringen. Herz- und Pulsfrequenz sind zwar nur wenig beeinflusst, doch ist die Herzaction weniger ausgiebig, das Organ arbeitet schwächer (siehe die Froschversuche). Gleichzeitig stellt sich zum Theil infolge des durch die schwache Herzthätigkeit bedingten geringen Zuflusses von arteriellem Blute, vielleicht auch durch Einwirkung auf das Athemcentrum, Dyspnoe ein; der Athem wird beschleunigt und keuchend, es zeigen sich Somnolenz und wahrscheinlich auch Sehstörungen, die Thiere machen andauernde Kaubewegungen, schnappen um sich und verlieren, sobald die Temperatur einen tiefen Stand (unter 36°) erreicht hat, das Gleichgewicht, taumeln und fallen zur Seite, richten sich bald wieder auf, um jedoch, sobald sie sich suchen fortzubewegen, von Neuem umzufallen. Sobald die Temperatur steigt, verliert sich dieser rauschähnliche Zustand, der, nach den Versuchen am Frosch zu urtheilen, wohl durch Herabsetzung der Erregbarkeit von Rückenmark und Gehirn bedingt ist.

Die Ausscheidung des Giftes erfolgt vorwiegend durch den Harn, der den charakteristischen Geruch des Taumellolches an sich trägt. Anfangs ist zwar durch die Herabsetzung der Herzaction die Diurese fast unterdrückt, doch erfolgt, sobald die Temperatur ansteigt, reichliche Entleerung und anhaltende Vermehrung der Diurese; zugleich stellt sich starker Durst ein, so dass die Versuchsthiere ihren eigenen Harn auflecken.

Weitere Versuche an Kaninchen führte ich mit den aus der Pflanze gewonnenen organischen Basen aus, an welche die physiologisch wirk-

samen, resp. toxischen Eigenschaften der Pflanze gebunden sind. Temulentin (die feste Pflanzenbase) scheint toxischer zu wirken, wie die flüchtige Base (Loliin). Von ersterem vermochten 0,04 g subcutan injicirt ein Kaninchen zu tödten, während vom Loliin dazu nahezu das doppelte Quantum erforderlich war. Wie die Temperaturcurven zeigen, bieten die beiden Alkaloide bezüglich ihrer Wirkung auf die Eigenwärme charakteristische Unterschiede. Während bei der subcutanen Anwendung von Loliin in einer nicht letalen Dosis die Temperatur nach einem unbedeutenden Sinken von 0,2° sich schnell um 3° C. erhob, sank bei Temulentin nach einem kurzen Steigen von 0,3° die Temperatur um 2,5°, um erst dann nach und nach eine bedeutende Höhe (41,3° C.) zu erreichen; erst nach 3 Tagen kehrte sie zur Norm zurück. Hieraus folgere ich, im Einklang mit den Versuchen am Frosch, dass die durch den Taumellolch bedingte Herzschwäche und die Collapserscheinungen ausschliesslich vom Temulentin, bezw. von der Temulentinsäure hervorgerufen werden. Wird der anfängliche Depressionszustand der Herzthätigkeit überwunden, so folgt hochgradiges Fieber. Den rauschartigen Zustand beobachtete ich ebenfalls nur unter Anwendung von Temulentin, und zwar wie früher nur bei dem niedrigsten Stande der Temperatur, wogegen unter der Einwirkung von Loliin weder die Temperaturerniedrigung, noch das Taumeln eintrat. Daher fand ich mich auch veranlasst, der festen Pflanzenbase den Namen „Temulentin" beizulegen. — Unter der Einwirkung des Loliin beobachtete ich ausser der Temperatursteigerung eine Beschleunigung von Puls und Herzfrequenz, die sich bis zu zitternder Bewegung des Herzens steigerte. Die Verminderung der Fresslust tritt zwar sowohl nach Loliin, wie nach Temulentin ein, doch verliert sie sich nach letzterem schneller wieder und ist hier wohl nur auf die Störungen des Allgemeinbefindens zurückzuführen, während sie nach Loliin stets von längerer Dauer war.

Das Umsichschnappen und Beissen beobachtete ich nur nach Temulentin.

Der Sectionsbefund bei Kaninchen, die längere Zeit Lolium temulentum in kleinen Dosen erhalten und schliesslich mit grösseren Gaben vergiftet und getödtet wurden, ergab, ausser der schon erwähnten hochgradigen Abmagerung und der Fettarmuth, ausgedehnte Ekchymosirungen an der Magenschleimhaut, und zeigte sich die gesammte Magenwand an den ekchymosirten Stellen mürbe und leicht zerreissbar, die Muskeln und die meisten Organe anämisch und schlaff. Der linke Ventrikel des Herzens, sowie die grossen arteriellen Gefässe zeigten sich blutüberfüllt, der rechte Ventrikel mässig gefüllt, die

Venen, kleinen Arterien und Lungen blutleer. Der Stillstand des Herzens war also in Diastole eingetreten. Im Darm fanden sich Verdickungen der Schleimhaut. — Bei Pferden, die an Taumellolch unter Kälte der Haut, Schwäche des Pulses, Pupillenerweiterung, Angst und Zittern zu Grunde gingen, hat die anatomische Untersuchung, wie aus Canstatt's Jahresbericht [1]) zu ersehen, keinen charakteristischen Befund ergeben.

3. Selbstprüfung.

Um die Wirkung kleiner Mengen des Giftes auf den Menschen genauer kennen zu lernen, wurden von dem wässrig-weingeistigen Auszuge der Pflanze, anfangs mit einigen Tropfen beginnend und allmählich bis zu 5 g steigend, eingenommen.

Es wurde dabei die Beobachtung gemacht, dass man sich leicht an Taumellolch gewöhnen kann, da anfangs nach geringen Dosen ähnliche und sogar nach charakteristischere Symptome, als später nach grösseren Gaben eintraten. Eine cumulative Wirkung, wie solche nach Digitalis u. A. beobachtet wird, zeigte sich nicht, abgesehen von der chronischen Verdauungsstörung, deren ich beim Thierversuch oben Erwähnung that.

Die bei der Selbstprüfung beobachteten Symptome sind:

a) Störungen im Sensorium: Benommenheit im Kopfe, drückender Stirnkopfschmerz, Schwindel beim Bewegen des Kopfes, Taumeln beim Stehen mit geschlossenen Augen, unwiderstehliche Neigung zum Schlafen.

b) Störungen der Digestion: Druck im Epigastrium und der Umbilicalgegend, Vollheitsgefühl im Magen, Uebelkeit und unter Mattigkeit und kalten Schweissen Würgen, sowie Erbrechen einer gelblichen, mit reichlich Schleim gemischten Flüssigkeit von schwach alkalischer Reaction; später heftige krampfhafte Magenschmerzen, wobei sich der Magen gegen äusseren Druck empfindlich zeigte; Zunge weiss belegt. (Diese kräftigen Wirkungen auf den Darmtractus traten im Anfang meiner Versuche nach 2 g des Extractes ein, doch wiederholte sich diese Wirkung später selbst nach 4—5 g nicht mehr.)

c) Störungen in der Secretion: Die Störungen in der Digestion gehen einher mit Trockenheit im Munde und kratzendem Trockenheitsgefühl im Halse, Durst und Appetitlosigkeit, auch dann, wenn es nicht zum Erbrechen kommt. Die Speichelsecretion stockt,

---

1) 1858. VI. Bd. S. 26.

ebenso scheint die Secernirung anderer fermentativer Verdauungssäfte sehr herabgesetzt zu sein.

d) Excretion: Die Fäces waren anfangs diarrhoisch, darauf dünn geformt, wie bei partieller Darmstenose; später trat eine sich über Wochen erstreckende Constipation ein. So lange die Diarrhoe und der Depressionszustand anhielten, bestand Anurie, die jedoch im Excitationsstadium in eine Hyperdiurese überging. Der reichlich gelassene, schwach gefärbte Harn zeigte ein niedriges specifisches Gewicht von 1,012.

e) Circulation: Kleine Dosen (0,5—1,0 g) bewirkten anhaltendes subjectives Frostgefühl und sank die Temperatur dabei innerhalb 5 Stunden von 36,9° auf 35,7°. Nach 8 Stunden kehrte die Körperwärme allmählich wieder zur Norm zurück, doch bestand das subjective Frostgefühl noch längere Zeit. Die Frequenz der Herzactionen sank gleichzeitig von 69 auf 58, doch behielt der Radialpuls, wie es schien, seine Grösse und Spannung. Nach grösseren Dosen (2,0—3,0) des Extractes, bei deren Anwendung die oben geschilderten Digestionsbeschwerden hervortraten, fand sich neben der Herabsetzung der Temperatur eine Beschleunigung des Pulses von 69 auf 82, wobei die Spannung wesentlich abgeschwächt war. — Aus dem bei der Selbstprüfung erhaltenen Symptomenbilde, sowie aus den Thierversuchen lässt sich somit der Schluss ziehen, dass Lolium temulentum einen die Circulation, Secretion, Digestion, wie überhaupt einen den gesammten Stoffwechsel herabsetzenden Einfluss hat, dessen primäre Ursache in einer centralen Einwirkung auf Hirn, Rückenmark und die Herzinnervation zu suchen sein dürfte.

Behandlung der Vergifteten.

Betreffs der curativen Behandlung der mit Taumellolch Vergifteten sind in erstes Linie Brech- und Abführmittel (Ricinusöl) zu empfehlen, um das etwa noch im Darmtractus vorhandene Gift möglichst schnell zur Entleerung zu bringen (in den ersten Stadien der Vergiftung gewiss auch mit bestem Erfolg die Magenpumpe); später werden Stimulantia zur Hebung der gesunkenen Herzaction, sowie im Depressionsstadium Excitantia (Aether oder Alkohol) gute Dienste thun. Ein specifisches Antidot gegen Vergiftungen mit Taumellolch ist mir bis dahin nicht bekannt geworden.

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber den wirksamen Bestandtheil des Ricinusöls.

Von

Hans Meyer.

Ueber den wirksamen Bestandtheil des Ricinusöls haben die bisherigen Untersuchungen zu einem unbestrittenen Schluss nicht geführt. Ohne auf die zahlreichen betreffenden Arbeiten hier eingehen zu wollen, sei nur hervorgehoben, dass die bekannte, von Buchheim[1]) zuletzt begründete Meinung nur von einem Theil der Autoren angenommen, von anderen wie Husemann, Boehm, Brunton, neuerdings insbesondere von Schmiedeberg auf Grund der Versuche von Dixson zurückgewiesen ward. Sicher ist nur, dass nicht das im Ricinussamen enthaltene, Gastroenteritis erzeugende Gift (Schmiedeberg's Ricinon) dabei in Frage kommt, da dasselbe, wie auch schon aus Werner's[2]) Untersuchungen hervorgeht, durch Siedhitze zerstört wird, Ricinusöl aber dadurch an seiner Wirksamkeit nichts einbüsst.[3]) Ich habe Ricinusöl 1 Stunde lang sogar auf 300° C. im Kohlensäurestrom erhitzt und es darnach bis auf eine kaum bemerkbare Gelbfärbung unverändert und ebenso wirksam wie sonst gefunden (Versuch 3).

Zur Entscheidung der streitigen Frage habe ich nun vor einigen Jahren zusammen mit meinem damaligen Assistenten Dr. Gröne-wold einige Versuche unternommen, über die hier kurz berichtet

1) Archiv f. Heilkunde. XIV. Bd. S. 1. Das Ricinusöl enthalte keinen besonderen „scharfen Stoff" vorgebildet, sondern wirke lediglich durch Freiwerden der Ricinolsäure, als welche selbst die Eigenschaften eines „scharfen Stoffs" besitze, und zwar in um so höherem Grade, je reiner sie sei.

2) Pharmac. Zt. f. Russland 1870. S. 33ff.

3) „In Illinois wird nach dem Auspressen der Samen das Ricinusöl in verzinnten Gefässen mit Wasser bis zum Kochen des letzteren erhitzt, durch Abschäumen von Eiweiss und Gummi befreit und nach dem Erkalten colirt." Anbau von Ricinus in den Verein.-Staaten. Ebenda. 1877. S. 502; in Ostindien gewinnt man das Oel durch Auskochen der gestampften Samen mit Wasser und Abnehmen des aufschwimmenden Oels (Berg-Garcke).

werden soll. Um einen dem Ricinusöl oder der Ricinolsäure etwa hartnäckig anhaftenden Stoff, der vielleicht Träger der Wirkung wäre, zu entfernen, wurden verschiedene Salze der Ricinolsäure dargestellt, dieselben durch vielfaches Umkrystallisiren aus heissem Alkohol gereinigt, und die aus diesen Salzen wiedergewonnene, nun als rein anzusprechende Säure auf ihre Wirksamkeit an Thieren und Menschen geprüft.

Ferner ward aus der Säure durch Paarung mit Glycerin ein neutrales Oel dargestellt, das in gleicher Weise versucht wurde. Beide Präparate zeigten sich ebenso, die reine Ricinolsäure vielleicht noch stärker wirksam als gewöhnliches Ricinusöl (Versuch 4—22).

Damit scheint mir die Annahme eines besonderen im Ricinusöl gelösten purgirenden Stoffes überflüssig und auch hinfällig, die Frage also im Sinne von Buchheim entschieden zu sein. Freilich kann man auch hier einwenden, der fragliche Stoff sei auch jetzt noch trotz allen Umkrystallisirens der ricinolsauren Salze und aller sonstigen Reinigung in der Ricinolsäure unvermindert enthalten geblieben, habe sich aber seiner geringen Menge wegen dem qualitativen und quantitativen Nachweise entzogen.

Der Einwand, so gesucht er auf den ersten Blick erscheint, ist doch nicht ganz unbegründet, weil in der That gerade Fette und Seifen ein sehr bedeutendes und vielseitiges Lösungsvermögen besitzen, welches alle Versuche zur Eliminirung einer darin gelösten Substanz unter Umständen vereiteln kann. Indess wird dieser Zweifel im vorliegenden Falle durch folgende Thatsachen, wie mir scheint, entkräftet: Schon Buchheim und Krich[1]) fanden, dass reine Ricinelaidinsäure (Palminsäure), in Pulverform eingegeben, keine abführende Wirkung besitzt. Nach unseren Versuchen an Katzen (Versuch 27) kann ich diese Angaben bestätigen; ebenso ist Ricinelaidin in fester Form eingegeben unwirksam (Versuch 24, 25).

Wäre das nunmehr unwirksame, sonst aber wirksame Princip des Ricinusöls ein darin in kleinen Mengen gelöster besonderer Stoff, so müsste man annehmen, dass derselbe durch die salpetrige Säure zerstört worden sei, da der feste Aggregatzustand des Menstruums — der Ricinelaidinsäure, des Ricinelaidins — seine Wirkung nicht aufheben, höchstens verzögern würde. In der That fand ich, dass 3,0 sonst völlig unwirksame, compacte harte Ricinelaidinsäure, in welcher ich in der Wärme vorher 0,01 Jalapin gelöst hatte, und ebenso festes Ricinelaidin, dem 1 Proc. Podophyllin zugesetzt war,

1) Experimenta quaedam etc. Diss. Dorpat 1857.

kräftig, wenn auch langsam abführend wirkte (Versuch 26 und 28). Nun zeigt sich aber, dass die scheinbar unwirksame Ricinelaidinsäure und das Ricinelaidin, wenn sie in feiner Vertheilung, in Eigelb oder Milch verrieben oder in wenig Olivenöl gelöst den Thieren beigebracht werden, dem Ricinusöl an abführender Wirkung nicht nachstehen (Versuch 29—31); dass ferner das synthetische Ricinolsäureglycerid durch Behandeln mit salpetriger Säure nicht fest wird, von seiner laxirenden Kraft aber auch nichts verliert (Versuch 23). Die Unwirksamkeit fester Ricinelaidinsäure kann daher nicht durch die Zerstörung eines purgirenden Princips mittelst der salpetrigen Säure, sondern nur durch den festen Aggregatzustand und hohen Schmelzpunkt (50°) der Säure bedingt sein, der es verhindert, dass dieselbe im Darm genügend rasch sich vertheilt und in ausreichender Extensität reizt. Das Letztere ist aber für die abführende Wirkung gerade der Ricinolsäure deshalb nothwendige Bedingung, weil die Reizung, welche durch sie an einer einzelnen Stelle der Darmschleimhaut hervorgerufen wird, nie lange andauert, sondern ihr Ende mit der baldigen Resorption der Ricinolsäure (Ricinelaidinsäure) findet.[1]) Es kann daher bei der letzteren nicht wie bei anderen Laxantien zu einer drastischen Summationswirkung von langsam hintereinander, sondern nur von vielen gleichzeitig nebeneinander erfolgenden, wenn auch nur kurzdauernden Reizen kommen. Dies dürfte auch der Grund sein, dass das Ricinusöl zu den unschädlichsten und ganz ungefährlichen Abführmitteln gehört, dass man sich sogar an den täglichen Genuss des Oeles ohne Schaden gewöhnen kann.

Die Versuche selbst wurden in folgender Weise angestellt.

Chemische Darstellung.

2 Kilo officinelles Ricinusöl wurden mit überschüssiger Natronlauge verseift, die ausgesalzene Seife in 25 Liter Wasser gelöst und nach dem Claus'schen Verfahren mit verdünnter Chlorcalciumlösung fractionirt gefällt, um die Salze der Stearin- und Palmitinsäure zu entfernen. Nach 5—6maligem Umkrystallisiren der Ricinolkalkseife aus beissem 96 proc. Alkohol resultirten weisse Krystalle, welche lufttrocken kein Krystallwasser enthielten[2]) und folgende analytischen Werthe ergaben:

---

1) Krich, l. c.

2) Nach Saalmüller soll das ricinolsaure Calcium mit einem Molekül H_2O krystallisiren, was einem Gehalt von 2,76 Proc. H_2O entsprechen würde. Wir fanden aber nur 0,28 Proc. H_2O.

0,5647	luftrockener Substanz verlor beim Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure bei 100°	0,0017 = 0,3 Proc. H_2O
	und lieferte nach der Verbrennung	0,0510 = 9,05 „ CaO
0,5609	desgleichen	0,0015 = 0,27 „ H_2O 0,0508 = 9,08 „ CaO
0,6385	„	0,0017 = 0,25 „ H_2O 0,0571 = 8,96 „ CaO
0,4678	„	0,0013 = 0,3 „ H_2O 0,0422 = 9,04 „ CaO
	im Mittel	9,03 „ CaO
	für $(C_{18}H_{33}O_3)_2Ca$ berechnet.	8,83 „ CaO

Aus dem so gereinigten Calciumsalz wurde die Ricinolsäure mit überschüssiger verdünnter Salzsäure abgeschieden, in dem doppelten Volum Aether aufgenommen und so lange mit salzsäurehaltigem und darauf mit reinem Wasser gewaschen, bis das Wasser keine Calcium-, resp. Salzsäurereaction mehr zeigte, und die Säure aschefrei verbrannte. Aus der ätherischen Lösung der Ricinolsäure schied sich nach 12 stündigem Stehen in der Kälte eine kleine Menge fester krystallinischer Substanz ab, die sich als völlig indifferent und unwirksam erwies, an dieser Stelle deshalb nicht weiter besprochen werden soll.

Die Ricinolsäure wurde darauf durch Erwärmen auf dem Wasserbade unter gleichzeitiger Durchleitung trockener Luft von Aether befreit. Die so bereitete Ricinolsäure war von blassgelblicher Farbe; das specifische Gewicht bei 15° C. war 0,9451, abweichend von den älteren Autoren, welche 0,9400 angeben; die Hübl'sche Jodzahl betrug 86.

Bei der Verbrennung lieferte:

I.	0,1645 Säure	0,1716 H_2O = 11,61 % H	und 0,4361 CO_2 = 72,28 % C
II.	0,1903 „	0,1966 H_2O = 11,45 % H	„ 0,5046 CO_2 = 72,31 % C
	Mittel:	11,53 % H	„ 72,30 % C
	berechnet für $C_{18}H_{34}O_3$:	11,41 % H	„ 72,48 % C

Die reine Ricinolsäure mit Ammoniak verseift und mit Chlorbarium versetzt lieferte das Bariumsalz, welches ebenfalls vielfach aus heissem Alkohol umkrystallisirt ward. Das Salz ist wasserfrei.

0,3096 Substanz lieferte 0,0988 $BaSO_4$ = 18,73 % Ba
berechnet für $(C_{18}H_{33}O_3)_2$ Ba 18,74 % Ba

Die aus dem Bariumsalz wiedergewonnene Ricinolsäure zeigte die gleichen Eigenschaften wie die aus dem Calciumsalz dargestellte. Beide Säurepräparate dienten zu den später erwähnten pharmakologischen Versuchen.

Durch Digeriren der Ricinolsäure mit überschüssigem Zinkoxyd wurde das Zinksalz und in gleicher Weise das besonders schön krystallisirende Cadmiumsalz dargestellt; doch fanden diese Salze zunächst keine weitere Verwendung.

Durch Einleiten von salpetriger Säure in die reine Ricinolsäure wurde die Ricinelaidinsäure gewonnen, welche nach mehrfachem Umkrystallisiren aus Petroleumäther lange weisse seidenglänzende, bei 49° C. schmelzende Nadeln bildete.[1]) Auf dieselbe Weise wurde das Ricinelaidin gewonnen; der Schmelzpunkt desselben lag bei 51—52° C.

Zur Darstellung des Ricinolsäureglycerids wurde ein Gemisch von Ricinolsäure und Glycerin auf 280—300° C. in einem schwachen Strom von Kohlensäure erhitzt. Die Reaction schien bei einer Temperatur von 281° C. einzutreten; denn dieselbe blieb immer längere Zeit hindurch constant, während gleichzeitig reichliche Mengen Wasserdampf entwichen. Da ein Ueberschuss von Säure aus dem gewonnenen Glycerid auf keine Weise vollkommen entfernt werden konnte, so gelang es nur durch Mischung von überschüssigem Glycerin zur Säure ein neutrales Reactionsproduct zu erhalten, welches in Aether gelöst durch wiederholtes Waschen mit Wasser von Glycerin befreit wurde. Nach dem Verdunsten des Aethers blieb dann ein neutral reagirendes, schwach gelblich gefärbtes Fett von der Consistenz des gewöhnlichen Ricinusöls zurück, das auch denselben bekannten widerlich faden, jedoch hinterher etwas stärker kratzenden Geschmack besass. Die bei den einzelnen Darstellungen erhaltenen Producte waren indess immer etwas verschieden: das specifische Gewicht bewegte sich zwischen 0,959 und 0,984 und auch die Jodzahl schwankte zwischen den Grenzen 86,4 und 71,0[2]). Von Ricinusöl unterschieden sie sich auch darin, dass sie durch salpetrige Säure nicht fest, sondern nur etwas dickflüssiger wurden. — Ein Product, dass aus gleichen Gewichtstheilen Säure und Glycerin bereitet war, wurde bei Zimmertemperatur nach einigen Tagen fest; in einer auf gleiche Art dargestellten anderen Probe haben sich jetzt nach 3jährigem Stehen ebenfalls flockige Massen ausgeschieden.

Pharmakologische Versuche.

Vorweg sei bemerkt, dass zu Versuchen mit Abführmitteln sich Kaninchen gar nicht eignen, was übrigens schon Buchheim betont hat.

Nach meinen Erfahrungen stösst man auch bei Hunden oft auf

1) Gewöhnlich wird 50° C. als Schmelzpunkt angegeben.

2) Für Ricinusöl ist die Jodzahl nach Hübl 84—84,7, das spec. Gew. 0,95—0,97.

Schwierigkeiten: dieselben Individuen reagiren zu verschiedenen Zeiten oft ganz ungleich auf dasselbe Drasticum, so dass die Beurtheilung der Wirkung sehr unsicher wird. Am besten scheinen sich zu derartigen Versuchen Katzen zu eignen. Zwar beobachtet man auch bei ihnen erhebliche individuelle Unterschiede, doch zeigen die einzelnen Thiere ein ziemlich constantes Verhalten, so dass man an einem Thiere den gleichen Versuch mehrfach mit gleichem Erfolge, also auch vergleichende Versuche anstellen kann.

Die Katzen, welche zu den folgenden Experimenten dienten, wurden mit Fleisch und etwas Milch gleichmässig gefüttert; der dabei abgesetzte Koth war geformt, fest. Zwischen je zwei Versuchen verstrich stets so lange Zeit, bis der Koth wieder mehrere Tage hindurch normale Beschaffenheit zeigte.

Ricinusöl.

Es seien nur einige Versuchsbeispiele angeführt. Das Oel wurde den Thieren in Gelatinekapseln beigebracht.

Versuch 1. 2,5[1]) Ricinusöl bewirkte bei einer Katze nach 5 Stunden flüssige Darmentleerung.

Versuch 2. 5,0 Ricinusöl bewirkte dasselbe bei einer anderen Katze nach 4 1/4 Stunden.

Versuch 3. 2,5 Ricinusöl, welches etwa 1 Stunde hindurch auf 300° C. im Kohlensäurestrom erhitzt worden war, wirkte bei einer Katze in 2 Stunden 40 Minuten stark abführend.

Ricinolsäure.

a) Versuche an Thieren.

Versuch 4. 2,0 in Gelatinekapseln beigebracht, wirkte bei einer Katze in 2 Stunden 25 Minuten.

Versuch 5. 1,0 in Gelatinekapseln beigebracht, wirkte bei einer anderen Katze in 1 Stunde 15 Minuten.

Versuch 6. 0,5 in Gelatinekapseln beigebracht, wirkte bei einer Katze erst nach 3 Stunden 50 Minuten mässig stark; dagegen

Versuch 7. 0,5 in Gelatinekapseln beigebracht, bei einer anderen Katze schon nach 2 Stunden sehr kräftig.

Versuch 8. Bei einem mittelgrossen Hunde wirkten 15,0 in 1 Stunde 45 Minuten stark abführend;

Versuch 9. 4,0 dagegen bei einem anderen Hunde gar nicht.

b) Versuche an Menschen.

Die folgenden Versuche an Menschen verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Collegen Chr. Gram, welcher dieselben auf meine

1) Weniger als 2,0 Ricinusöl hatte in der Regel keine merkliche Wirkung.

Bitte im Commune-Hospitalet in Kopenhagen angestellt hat, und zwar an Patienten, deren normale Reaction gegen Ricinusöl entweder längere Zeit vor oder nach dem Versuch festgestellt ward. Die Ricinolsäure wurde in Gelatinekapseln, wie ich sie Herrn Gram übersandt hatte, eingegeben. Fast alle Patienten gaben an, dass sie darnach viel mehr Ructus und Ekel als nach Ricinusöl bekamen. Grössere Dosen (zu 9,4 g) riefen constant Ekel und Erbrechen hervor, was sich zum Theil durch den übeln Geschmack und Geruch der nicht vollkommen dichten Deckelkapseln, zum Theil durch die Reizung der Magenschleimhaut erklärt.

Versuch 10. 4,7 g Ricinolsäure 9 h. Vormittags eingegeben. 2 Stunden später gute Wirkung.

Versuch 11. 4,7 g. Keine Wirkung, nur Kneifen, Kollern, Ekel.

Versuch 12. 4,7 g 10 h. Vormittags eingegeben. Abends gegen 9 h. gute Wirkung. (Auch Ricinusöl hat bei diesem Mann eine sehr langsame Wirkung.)

Versuch 13. 4,7 g 11 h. Vormittags; Abends 8 h. spärliche Wirkung.

Versuch 14. 4,7 g, ohne Wirkung (wie Vers. 11).

Versuch 15. 5,6 g, ohne Wirkung.

Versuch 16. Derselbe Patient wie im vorhergehenden Versuch 15 erhält 7,0 g; nach 5 Stunden gute Wirkung. Noch nach 24 Stunden Aufstossen und Ekel.

Versuch 17. 5,6 g, ohne Wirkung.

Versuch 18. 5,6 g, starke Wirkung mit Schmerzen; 3—4 mal Stuhlentleerung.

Versuch 19. Derselbe Patient wie in Versuch 10 erhält 5,6 g. Starke Wirkung mit viel Schmerzen (wie in Vers. 18).

Versuch 20. 5,6 g, ohne Wirkung.

Ricinolsäureglycerid.

Spec. Gew. 0,959, Jodzahl 86,4.

Versuch 21. 5,0 g wirkte bei einer Katze in 2 Stunden 30 Minuten.

Versuch 22. 2,5 g bewirkte bei einer Katze in 3 Stunden 5 Minuten Diarrhoe.

Versuch 23. 2,0 g Ricinolglycerid, 1 Stunde mit salpetriger Säure behandelt, in ätherischer Lösung mit Wasser und $BaCO_3$ gewaschen. Nach dem Verdunsten des Aethers zähflüssiges, gelbes Oel. Bewirkt bei einer grossen Katze nach 2½ Stunden dünnflüssige Entleerung. Gegen Abend nochmalige Diarrhoe.

Ricinelaidin (Schmelzp. 51—52° C.).

Versuch 24. 5,0 g hatte bei einer Katze noch nach 8 Stunden keine Wirkung.

Versuch 25. 15,0 war bei einem mittelgrossen Hunde ganz ohne Wirkung.

Versuch 26. 2,0 Ricinelaidin, worin in der Wärme 0,03 Podophyllin innig verrieben und gelöst war, nach dem Erkalten zu einem festen Bolus geformt, bewirkte bei einer Katze nach circa 12 Stunden Durchfall.

Ricinelaidinsäure (Schmelzp. 49° C.).

Versuch 27. 5,0 g hatte bei einer Katze keine Wirkung (ebenso in mehreren anderen Versuchen).

Versuch 28. 3,0 g Ricinelaidinsäure, in welcher in der Wärme 0,01 Jalapin (Merck) gelöst war, nach dem Erkalten und hart wird eingegeben, bewirkte bei einer Katze erst nach 30 Stunden flüssige Entleerung, die sich nach weiteren 12 Stunden noch einmal wiederholte.

Versuch 29. 4,0 g Ricinelaidinsäure mit 12,0 Mandelöl zusammengeschmolzen, das Gemisch etwa von Butterconsistenz, hatte bei einer Katze nach 6 Stunden 20 Minuten schwach abführende Wirkung.

Versuch 30. 2,0 g, mit Eigelb emulgirt, wurde von einer Katze nach 1 Stunde 25 Minuten erbrochen; nach circa 3 Stunden trat mässige diarrhoische Wirkung ein.

Versuch 31. 3,0 g Ricinelaidinsäure, mit 50 ccm lauwarmer Milch innig verrieben, mit der Schlundsonde einer Katze beigebracht, rief nach $3^3/_4$ Stunden dünnflüssige Darmentleerung, nach weiteren 2 Stunden Erbrechen und in der Nacht, nach circa 15 Stunden, nochmaligen Durchfall hervor.

Marburg i. H., September 1890.

X.

us dem Laboratorium der medicinischen Klinik und der Augenklinik zu Strassburg.

Untersuchungen über sympathische Ophthalmie.

Von

Dr. Ph. Limbourg und Dr. E. Levy.

Der grosse Umschwung, welcher durch das Studium der Bac-riologie in der Aetiologie und Pathogenese so vieler Krankheiten ngetreten ist, hat auch unsere Anschauungen über das Wesen der mpathischen Ophthalmie sehr beeinflusst. Der Erste, welcher die fectiöse Natur der sympathischen Augenentzündung behauptete, war erlin[1]). Nach seiner Auffassung handelt es sich bei ihr um eine nbolische Iridochorioiditis, um die Theilerscheinung eines vom erst-krankten Auge ausgegangenen Allgemeininfectes. Auch Leber[2]), er bereits früher auf die Bedeutung der Mikroorganimen für die ntzündungen der Uvea hingewiesen hatte, sieht das Leiden als urch Bacterien bedingt an, tritt aber mit Entschiedenheit ein für ie Fortleitung des Krankheitsprocesses auf der schon von Macken-ie angenommenen Sehnervenbahn. Die Infection finde durch die ermittlung der Lymphbahnen des Opticus statt, an deren Betheiligung ereits Colsmann[3]), Knies[4]) und Horner[5]) gedacht hatten. nellen[6]) sprach sich in derselben Weise wie Leber aus. Beide

---

1) Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. Nr. 186. 1880.

2) Sitzungsbericht der Ophth. Ges. 1879. S. 123. — v. Graefe's Archiv f. phth. XXVII. Bd. 1. S. 325. 1881 und Bericht über den VII. internat. Ophth.-Con-ess zu Heidelberg 1888. S. 346.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1877.

4) Arch. f. Augenheilkunde. IX. Bd. 1880.

5) Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte. IX. Bd. S. 647. 1879.

6) Archiv f. Augenheilk. XXI. Bd. S. 80. 1882.

Autoren stützen sich auf den Nachweis von Mikroorganismen im ersterkrankten, verletzten Auge. Besonders beweisend schien für letzteren ein Fall, in welchem trotz Neurotomia opticociliaris das andere Auge erkrankte, weil sowohl im centralen Opticusende, als auch im verletzten Auge sich zahlreiche Kokken nachweisen liessen.

Leber unterscheidet streng zwischen sympathischer Neurose und sympathischer Entzündung. Erstere verläuft auf rein nervösem Wege. Experimentell ist sie sichergestellt durch die Untersuchungen von Mooren und Rumpf[1]), aus denen ein inniger Zusammenhang der Gefässe beider Augen hervorgeht.

Die mikroskopischen Bacterienbefunde wurden von verschiedener Seite bestätigt (Abraham und Story[2]), Deutschmann[3]), Vossius[4]), Wedl und Bock[2]), Berger[2]), Kondos[5]), Capauner[6]).

Deutschmann stellte zuerst mit diesen Mikroorganismen Culturversuche an und erhielt aus 9 Bulbis auf Agar-Agar und Gelatine Colonien, welche ihm aus Staphylococcus pyogenes aureus und albus zu bestehen schienen.

Der wichtige Nachweis, dass im sympathisch erkrankten Auge Bacterien sich vorfinden, gelang ebenfalls Deutschmann bei 5 Personen. Er behauptet auch hier den Staphyl. pyog. aur. und alb. gefunden zu haben. Sattler[7]) züchtete in 2 Fällen aus dem zweiterkrankten Auge einen Micrococcus von ganz bestimmten Eigenschaften, „welcher auf Agar-Agar in weissen, leicht elevirten, wie Tropfen frischer weisser Oelfarbe aussehenden Herden wächst, die für das freie Auge denen des Staphyloc. pyog. alb. ausserordentlich ähnlich sehen. Aber schon bei schwacher Vergrösserung im durchfallenden Lichte besehen, erscheinen die Herde viel opaker, als die des Staphyloc. pyog. alb. Auf Gelatine gedeihen sie sehr langsam

---

1) Centralbl. f. die med. Wissensch. Nr. 19. 1880.

2) Citirt nach Deutschmann.

3) v. Graefe's Arch. f. Ophth. XXVIII. Bd. (2.) 1882; XXIX. Bd. (4.) 1883; XXX. Bd. (3.) 1884; Bericht über den VII. intern. Ophth.-Congr. zu Heidelberg 1888. S. 394; ferner „Ueber die Ophthalmia migratoria". Hamburg 1889 und Archiv. f. Augenheilk. XXII. Bd. 1890.

4) v. Graefe's Arch. XXX. Bd. (2.) 1884. S. 273.

5) Inaug.-Diss. Strassburg 1889.

6) Inaug.-Diss. Strassburg 1890.

7) Bericht über den VII. internationalen Ophth.-Congr. zu Heidelberg 1888. S. 363 u. 405.

und haben dieselbe nach Wochen noch nicht verflüssigt. Die einzelnen Kokken sind kreisrund oder leicht oval, etwas kleiner als die gewöhnlichen Staphylokokken und erscheinen häufig in Form sogenannter Diplokokken. Nach Gram gefärbt, halten sie den Farbstoff intensiv fest". Bei der Injection dieser Kokken in den Glaskörper von Kaninchen trübte sich derselbe allmählich durch ein zellenarmes, fibrinöses Exsudat, während der vordere Bulbusabschnitt wenig afficirt wurde. In der vorderen Kammer wurde niemals ein Hypopyon, höchstens ein Fibrinhäutchen nachgewiesen. Schliesslich erschien der Glaskörper geschrumpft, die Netzhaut abgehoben und ebenso wie die Papille verdickt und geschwellt. Für die eigentlichen Erreger der sympathischen Ophthalmie sieht Sattler diese Kokken einstweilen nicht an. In einem Pferdeauge mit sogenannter sympathischer Ophthalmie fand Stilling[1]) Streptokokken, welche im Thierversuche eine subacute Iridocyclitis hervorriefen.

Diesen zahlreichen positiven Ergebnissen gegenüber sind die Angaben über den misslungenen Nachweis von Bacterien nur spärlich (Nordenson[2]), Ayres und Alt[3]), Randolph[4]), Ohlemann[5]), so dass wohl gegenwärtig die bacteriologische Natur der sympathischen Augenentzündung hinreichend bewiesen erscheint.

Um die Lehre von dem infectiösen Ursprung der sympathischen Ophthalmie vollständig zum Abschluss zu bringen, fehlte jetzt nur noch die experimerimentelle Erzeugung derselben durch das Thierexperiment. Zunächst verfolgte Deutschmann dieses Ziel. Durch Injection einer Aufschwemmung von Sporen des Aspergillus fumigatus in den Glaskörper oder Sehnerven von Kaninchen erhielt er neben der Erkrankung des verletzten Auges eine Entzündung beider Sehnerven, des Chiasma und des zweiten Auges. Letzteres zeigte eine Neuritis optica und Chorioiditis. Da jedoch eine Ausbreitung des Aspergillus fumigatus sich nicht nachweisen liess, so sieht Deutschmann diese Veränderungen als das Resultat einer chemischen Reizung an, besonders weil es ihm gelungen war, durch Injection von Crotonöl ähnliche, wenn auch weniger ausgedehnte Erscheinungen

1) Bericht über den VII. internationalen Ophth.-Congr. zu Heidelberg 1888. S. 407.

2) Centralbl. f. prakt. Augenheilk. 1888. S. 20.

3) Citirt nach Deutschmann.

4) Arch. f. Augenheilk. XXI. Bd. S. 159. 1890.

5) Ebenda. XXII. Bd. 1890. — Vom Verfasser selbst als zweifelhaft angesehener Fall.

zu erzielen. Von grösserem Glück waren Injectionen von Staphyloc. pyog. aur. und alb. begleitet. Es wurde „bei günstig verlaufendem Experiment[1]) in verschieden langen Zeiträumen, von 5—6 Tagen bis zu 2—3 Wochen, auf dem zweiten Auge der Ausbruch einer entzündlichen Veränderung, und zwar ohne Ausnahme am bulbären Opticusende, d. h. der Sehnervenpapille, zuerst ophthalmoskopisch wahrgenommen. Die Papille ist stark geröthet und prominirend; Gefässe sehr ausgedehnt und geschlängelt, wurstförmige Randschwellung um die ganze Papille; Papillensubstanz getrübt, so dass die Gefässe auf ihr stark verschleiert erscheinen, weiterhin auf den Markhügeln sind sie von weissen Streifen eingescheidet. Netzhaut in der Umgebung trüb, Glaskörper klar, Iris starr, Pupille eng und verzogen; nach Atropin unregelmässige Erweiterung zu einem verticalem Oval ohne eigentliche hintere Synechien". Daneben bestand Allgemeininfect, welchem die Thiere erlagen noch vor Ausbruch einer typischen Iritis, resp. Cyclitis. Die Mikroorganismen und die entzündlichen Veränderungen liessen sich histologisch aus dem geimpften Auge durch Opticus, Chiasma in den zweiten Sehnerven und das zweite Auge verfolgen. Deutschmann hält daher den Sehnervenweg für erwiesen und schlägt vor, von jetzt ab die sympathische Augenentzündung als Ophthalmia migratoria zu bezeichnen.

Die nach der Anwendung entzündungserregender Substanzen im zweiten Auge bei Kaninchen entstehende Neuroretinitis konnte Alt[2]) für Crotonöl und ein Infus von Abrus precatorius bestätigen. Der Injection von „Faulflüssigkeit" folgte nur eine Panophthalmitis des betreffenden Auges. Auf Veranlassung von Sattler beschäftigte sich Gifford[3]) mit der Genese der sympathischen Ophthalmie. Derselbe verwandte Staphyloc. pyog. aur. und alb. und Streptoc. pyog. zu seinen Versuchen. Er hatte im Wesentlichen aber nur negative Erfolge zu verzeichnen. Bei keinem seiner 21 Kaninchen beobachtete er eine unzweifelhafte Neuroretinitis des anderen Auges. In 2 Fällen zeigte sich am 3. Tage eine bald vorübergehende Hyperämie der Papille. Als Gifford hierauf auf den Rath von Klebs Milzbrandbacillen injicirte, sah er bei 3 von 25 Kaninchen Ueberwanderung der Bacillen in den Perichorioidealraum des anderen Auges. Eine Ausbreitung der Organismen von

1) Auf 34 Versuche kommen „12 positive Erfolge hinsichtlich ophthalmoskopisch und mikroskopisch nachweisbarer Affection des zweiten Auges". — Ueber die Ophthalmia migratoria. S. 34.

2) Citirt nach Deutschmann.

3) Arch. f. Augenheilk. XVII. Bd. S. 14. 1887.

der Orbita zur Schädelhöhle war nicht direct nachzuweisen.[1]) In allen diesen Fällen bestand wahrscheinlich ausnahmslos Allgemeininfect.

Sattler injicirte die von ihm gezüchteten Kokken in den Glaskörper von Kaninchen. Während der 14tägigen Beobachtung trat keine sympathische Erkrankung des zweiten Auges ein. Mazza[2]), welcher mit Staphyloc. pyog. aur. an Kaninchen und Meerschweinchen experimentirte, berichtet ebenfalls über Misserfolge. Auch ophthalmoskopisch liess das zweite Auge nach längerer Zeit keine Veränderung erkennen. Bei Thieren, welche an Meningitis zu Grunde gegangen waren, fanden sich Kokken im Opticus und dessen Scheiden. Nur bei Injection in den Nerven selbst verbreiteten sich die Mikroben nach dem Chiasma hin, und zwar ausschliesslich entlang den Opticusgefässen. Mit Staphyloc. pyog. aur. stellte auch Randolph (l. c.) Versuche an bei 15 Hunden und 15 Kaninchen. Bei 2 Hunden wurde 24 Stunden nach der Glaskörperimpfung auf der anderen Seite eine Hyperämie der Papille gefunden. Dieselbe hielt 3—4 Tage an und wird als auf reflectorischem Wege zu Stande gekommen gedeutet. Bei einem weiteren Hunde traten am 26. Tage Trübungen im Hornhautparenchym ein. Von diesen Veränderungen abgesehen zeigte das 2. Auge niemals etwas Ungewöhnliches.

Die angeführten Arbeiten lassen hinsichtlich der nach der Impfung mit Bacterien experimentell eintretenden sympathischen Ophthalmie wenig Uebereinstimmung erkennen. Richtige sympathische Augenentzündung wird eigentlich nur von Deutschmann beschrieben. Eine kürzlich von Gayet[3]) mitgetheilte Beobachtung ist nicht mit Sicherheit hierher zu zählen, da die Gegenwart von Mikroorganismen weder histologisch, noch culturell nachgewiesen ist. Aber auch die von Deutschmann erwähnten Erscheinungen sind verhältnissmässig geringfügig, obschon Kokken in der Papille des zweiten Auges von ihm in Schnitten gefunden wurden. Der Grund hierfür wird darin gesucht, dass die Thiere zu früh infolge der Allgemeininfection gestorben seien. Um diese Behauptung zu beweisen, wird der Opticus beim Kaninchen am Foramen opticum durchtrennt und am peripheren Ende mit Staphylokokken inficirt. Bereits nach 1 Tage stellte sich deutliche Papillitis und nach 2 Tagen diffuse Glaskör-

1) Vgl. Deutschmann, Ueber die Ophthalmia migratoria. S. 30.

2) Bericht über den VII. intern. Ophth.-Congr. zu Heidelberg 1888. S. 416 und Deutschmann, l. c. S. 16. Anmerkung.

3) Arch. d'ophthalmol. T. X. No. 2. 1890. p. 97.

perinfiltration und eitrige Iritis ein. Nach 2 Tagen waren demnach die Kokken vom Foramen opticum zur Iris gelangt und hatten hier eine schwere Entzündung erregt. Die Thiere Deutschmann's haben vielleicht doch zu lange gelebt, als dass eine so kurze Zeit in Betracht kommen muss. Deutschmann nimmt ferner an, dass die Kokken viel von ihrer Lebensfähigkeit und Virulenz eingebüsst haben, wenn sie in das zweite Auge gelangen. Bei Thieren war aber die deletäre Wirkung der aus sympathisch erkrankten menschlichen Augen gezüchteten Kokken nicht herabgesetzt. Allerdings können auch beim Menschen die Symptome der sympathischen Entzündung sich ausserordentlich langsam entwickeln.

Das Vorkommen einiger Fälle von sympathischer Ophthalmie in der hiesigen Universitätsaugenklinik schien uns geeignet, um mit Aussicht auf Erfolg der experimentellen Erzeugung von sympathischer Ophthalmie näher zu treten. Wir züchteten zunächst die Mikroorganismen aus 3 wegen sympathischer Erkrankung des anderen Auges von Herrn Prof. Laqueur enucleirten Bulbis und aus einem Irisstückchen, welches von einer weiteren Person aus dem sympathisch erkrankten Auge durch Iridektomie gewonnen war. Das Material wurde sofort in sterilisirte Glasdosen gebracht und denselben Tag noch verarbeitet. Mit geglühten Instrumenten wurden die Bulbi eröffnet. Diese zeigten sich hochgradig erkrankt. Wir entnahmen zur Untersuchung Glaskörpermasse, Theile der Uvea und Papille. In jedem Falle gossen wir 3 Agarplatten und 3 Gelatineplatten. Erstere wurden für 48 Stunden in den Brütofen bei 37° C. gebracht. Mit dem Irisstückchen war das Verfahren ein ganz analoges. In sämmtlichen 4 Fällen konnten wir ein und dieselbe Staphylococcusart züchten, aus einem Bulbus allerdings in Mischinfection mit Streptokokken. Diese waren jedoch nur wenig zahlreich vertreten, und es gelang uns leider nicht, dieselben über die erste Generation hinaus weiter zu verfolgen.

Die von uns gefundenen Staphylokokken stimmen noch am meisten mit dem Staphylococcus cereus albus von Rosenbach überein. Ihr Wachsthum auf Gelatine, Agar, in Bouillon ist lange nicht so ergiebig, wie das des Staph. pyog. aur. oder albus. Auf den Agarstrichculturen entwickeln sich die Kokken nur wenig; beiderseits vom Impfstrich entsteht eine flache, weisse, lackfarbene Säule, deren Breite im Maximum 3—4 mm beträgt. Die Stichcultur in Gelatine zeigt auch viele Tage später noch deutlich die Zusammensetzung aus einzelnen kleinen Colonien. Die Gelatine wird selbst

ch Monaten nicht verflüssigt. In Bouillon entsteht eine leichte übung, die sich in Form von Wolken am Boden des Gefässes :dersetzt. Die von uns gefundenen Staphylokokken verlieren allihlich ihre Virulenz; nach 6—7 Monaten haben sie dieselbe vollindig eingebüsst. Auch ihr Verhalten im Thierexperiment war ein arakteristisches. In keinem einzigen Falle war es nämlich mög-h, mit ihnen eine diffuse Eiterung am Kaninchenauge zu erzielen. handelte sich meist um streng circumscripte Entzündungsherde ehr plastisch-fibrinöser Natur. In sämmtlichen Punkten, sowohl was s culturelle Verhalten, als auch was das experimentelle Ergebniss betrifft, stimmt also der von uns in 4 Fällen von sympathischer ohthalmie gezüchtete Coccus mit dem von Sattler beschriebenen erein.

Nach unseren bisherigen Kenntnissen über die sympathischen igenleiden schien uns kein zwingender Grund vorhanden zu sein, ien specifischen Erreger derselben anzunehmen. Auszuschliessen id zwar nach Sattler die pyogenen Staphylokokken, da nicht le Mikroorganismen, welche die Fähigkeit besitzen, sich in den eweben weiter zu verbreiten, auch geeignet seien, eine Entzünmg des zweiten Auges herbeizuführen. Leber[1]) dagegen beobhtete, dass bei der Fortleitung der Infection von der Orbita nach r Schädelhöhle Eiterung und Kokkenwanderung in den Scheiden s Nervus abducens bis zum Sinus cavernosus verlief, und zwar i intacten Orbitavenen. Wir beschränkten uns daher nicht darauf, ir mit den von uns gefundenen Staphylokokken zu arbeiten, sonrn benutzten auch andere Bacterien, soweit sie uns zugänglich aren oder in Betracht zu kommen schienen. Gezüchtet waren dielben jedesmal frisch aus Entzündungsproducten beim Menschen, und var fast ausnahmslos aus Lymphangitiden.[2]) Diese Mikroorgasmen hatten nur zum Theil Eiterung beim Menschen erzeugt und ussten auch aus diesem Grunde für unsere Zwecke besonders eignet erscheinen. Es waren dies Staphylococ. pyog. aur. und b., Streptococcus pyog., ein bisher noch nicht beschriebener Bacil-s.[2]) Ausserdem verwandten wir den Diploc. pneum. Fränkel, Stabylokokken anderer Provenienz und einen pyogenen Bacillus, der on Einem von uns[3]) in einem Falle von Pyämie im Blute des

1) Bericht über den VII. internat. Congress zu Heidelberg 1888. S. 361.

2) Wir verweisen auf die demnächst erscheinenden Untersuchungen über die acteriologie der Lymphangitis von F. Fischer und E. Levy.

3) Centralblatt für klin. Med. 1890. Nr. 4.

lebenden Patienten nachgewiesen worden war. Die injicirten Culturen waren gewöhnlich 2—3 Tage alt; es wurden jedoch in einzelnen Fällen auch ältere Culturen bis zu 10 Tagen verwandt und in 4 Versuchen Injectionen gemacht von Bouillonculturen des Staphyl. pyog. alb., welche 48 Stunden bei 40° C. gewachsen waren. Bei 4 Thieren glaubten wir den Widerstand des zweiten Auges gegen die Mikroorganismen dadurch herabgesetzt zu haben, dass dasselbe eine kurz vorhergehende Infection überstanden hatte. Wir schufen so gleichsam einen „Locus minoris resistentiae". Im Ganzen impften wir 25 Kaninchen und 17 Meerschweinchen. Die Technik[1]) der Impfung bestand darin, dass wir nach möglichst sorgfältiger Desinfection des Conjunctivalsacks durch eine 0,5 pro mille Sublimatlösung mit einer sterilisirten Pravaz'schen Spritze die betreffenden Mikroben als Bouilloncultur oder in Aufschwemmung mit steriler Flüssigkeit in den Glaskörper und in 2 Fällen in die vordere Augenkammer impften. Beim Diplococc. pneum. Fränkel wurde das Blut einer eben zu Grunde gegangenen Maus mit sterilisirtem Wasser verdünnt.

Die Beurtheilung der Pathogenität der injicirten Culturen wird dadurch erschwert, dass die Injection selbst auch von indifferentem Material gewisse Veränderungen hervorrufen kann. Es ist daher bisweilen schwierig, festzustellen, was Folge der Läsion und was auf die eingeführten Mikroben zu beziehen ist. So oft unmittelbar nach der Injection untersucht wurde, erschien der Augenhintergrund verschwommen, sei es dass der Glaskörper seine frühere Durchsichtigkeit verloren hatte, sei es dass die bekannte Einwirkung des Cocaïns auf die Hornhaut das Bild trübte (Laqueur[2])). Jedenfalls hatte der Glaskörper am folgenden Tage niemals seine ursprüngliche Klarheit wieder erlangt. Mehrere Mal wurde gleich nach der Injection eine stärkere Füllung der Netzhautgefässe constatirt. Geringe Myose, leichte Glaskörpertrübung und Hyperämie der Netzhaut kann während der ersten paar Tage nicht ohne Weiteres als Beweis für die Pathogenität des Impfmaterials gelten, sondern darf bisweilen auf den Eingriff allein bezogen werden.

Bei der Erörterung der unzweifelhaft auf die Mikroorganismen zurückzuführenden Veränderungen ist zunächst zu erwähnen, dass

---

1) Die Impfung ist uns niemals missglückt. Man darf nicht unmittelbar nach der Injection die Canüle herausziehen. Ferner ist es zweckmässig, im Glaskörpergewebe durch leichte Excursionen in der Frontalebene eine Lücke für die aufzunehmende Flüssigkeit zu schaffen. Eine Infection des subconjunctivalen Gewebes lässt sich jedoch auf diese Weise überhaupt nicht sicher vermeiden.

2) Bericht über den VII. intern. Congress zu Heidelberg 1888. S. 156.

Allgemeininfection während der ersten Tage nur selten von uns gesehen wurde. Bei Thieren, welche später unter allmählich zunehmender Abmagerung zu Grunde gingen oder getödtet wurden, bevor sie dem Infecte erlagen, fanden sich mit grosser Regelmässigkeit Herde in der Leber. Meningitis haben wir weder symptomatisch noch bei den vorgenommenen Sectionen constatiren können.

Bedeutende Veränderungen in der Umgebung des Auges beobachteten wir nur in ein paar Fällen. Bei einem Thiere, welches mit Staphyloc. pyog. aur. inficirt worden war, erreichten dieselben einen besonders hohen Grad. Eine enorme Schwellung erstreckte sich über die ganze Gesichtshälfte. Das Oberlid war prall gespannt und fluctuirte deutlich. Im Laufe der nächsten Tage entstand ein trockener Schorf, den ganzen Basaltheil des Oberlids einnehmend. Die Halsdrüsen waren stark vergrössert. Aus der Nase floss eitriges Secret. Nach dem am 19. Tage erfolgten Tode des Thieres waren die ganze Orbita und die geschwollenen Theile im Gesicht und Hals mit eingedicktem Eiter durchsetzt. Das Auge war fast vollständig zerstört.

Die Virulenz der injicirten Mikroorganismen beherrschte die Intensität der Veränderungen natürlich in hohem Maasse. Nicht virulente Bacterien setzten Störungen, die in ein paar Tagen bereits vorübergingen. Bemerkenswerth ist die schnelle Abschwächung sehr kräftiger Culturen. Besonders bekannt ist ein solches Verhalten vom Diploc. pneum. Fränkel. Eine 3 tägige Cultur fanden wir bereits für das Auge unwirksam. Der von uns verwendete Staphyl. pyog. aur., aus Lymphangitis gezüchtet, erwies sich anfangs als ausserordentlich deletär; die heftigste Panophthalmitis mit zahlreichen Hämorrhagien entwickelte sich rapid. Nach 9 Tagen entfaltete er bereits eine geringere Wirkung: auf eine Glaskörperimpfung erfolgte eine weniger schnell verlaufende Panophthalmitis, bei welcher noch ausgedehntere Hämorrhagien vorkamen; bei der Injection in die vordere Kammer entstand dagegen eine rein eitrige Entzündung. Als 6 Tage später eine 10 Tage alte Cultur in den Glaskörper von 2 Kaninchen eingebracht wurde, hatte dieselbe sich so weit abgeschwächt, dass bei einem Thier nur eine plastische Iritis mit Bildung hinterer Synechien und langsam zunehmende Glaskörperinfiltration entstand. Bei dem zweiten Kaninchen hellte sich die erst entstehende Glaskörpertrübung bereits nach 2 Tagen wieder auf und verschwand dann allmählich. Im letzteren Falle war vielleicht von Einfluss, dass durch die Injection der Glaskörperkanal verletzt wurde. Immerhin geht aus diesen Angaben hervor, dass mit derselben Bacterienart je nach ihrem

Alter, je nach ihrer Virulenz die verschiedensten Grade der Entzündung zu erreichen sind. Die einzelnen Arten der Bacterien bewegten sich natürlich nicht innerhalb derselben Grenzen der Virulenz. Die Formen intensivster hämorrhagischer Entzündung erhielten wir nur durch Staphyl. pyog. aur. und frisch gezüchteten Diploc. pneum. Fränkel.

Von den Einzelheiten, welche unsere Thiere darboten, erwähnen wir nur einige bemerkenswerthere. Bei einem Kaninchen beobachteten wir einen Bläschenausschlag auf der Hornhaut. Der Verlauf war folgender. Am Tage nach der Injection der Bouilloncultur von Staphyl. pyog. aur. in den Glaskörper ist die Hornhaut sehr stark getrübt, so dass die Iris nur theilweise und undeutlich sichtbar ist; es lassen sich aber auf letzterer grosse Hämorrhagien erkennen. Am folgenden Tage haben sich kleine Gefässe am oberen Hornhautrande gebildet. Die vordere Kammer scheint Blut zu enthalten. Nach 3 Tagen ist die Gefässentwicklung etwa bis zum mittleren Drittel der Cornea vorgerückt. Zahlreiche, bei seitlicher Beleuchtung leicht unterscheidbare Gefässe verlaufen parallel und enden in ziemlich scharfer Linie. Die Trübung der Hornhaut hat vielleicht noch zugenommen, in den tieferen Schichten befinden sich mehrere fast stecknadelkopfgrosse Trübungen von grauweisser Farbe. Nach oben innen und besonders nach unten lassen sich jetzt auf der Hornhautoberfläche mit blossem Auge noch eben sichtbare feine Bläschen mit heller Flüssigkeit gefüllt erkennen. Letztere ist am folgenden Tage getrübt und die Bläschen confluiren zum Theil. Daneben findet sich eine frische Eruption mit farblosem Inhalt. Am 5. Tage erscheint die Cornea rauh und uneben und bei oberflächlicher Betrachtung weiss. Die Mitte wird eingenommen von einem grossen oberflächlichen Substanzverlust. In demselben sind ein paar weisse und etwas erhabene Inseln, vielleicht von Epithel. Der ganze übrige Theil ist mit getrübten Bläschen bedeckt. Eine neue Bildung derselben ist nicht mehr zu constatiren. Wenige Tage darauf erfolgte eine vollständige Zerstörung der Hornhaut. Die eben beschriebene Hornhautaffection erinnert in vieler Beziehung an die experimentelle Erzeugung von herpesartigen Ausschlägen, welche von verschiedenen Autoren durch Einreibung von Staphylokokken in die Haut erzeugt wurden. Interessant ist dieser Fall auch wegen der sehr schnellen Gefässneubildung, welche uns in gewisser Hinsicht auf die Streifenkeratitis (Laqueur[1])) hinwies. Die neu entstandenen

1) Sitz.-Ber. d. ophth. Ges. f. 1887. S. 116 und Discussion.

Gefässe waren gewöhnlich auf eine schmale Randzone beschränkt. Da es die erste Beobachtung war, in der wir eine herpesartige Affection der Cornea sahen, so unterblieb die histologische Untersuchung; es ist uns später nicht mehr geglückt einen solchen Bläschenausschlag zu erzeugen.

Besonders geeignet, um die verschiedenen Grade der Entzündung erkennen zu lassen, ist die Iris. Eine 1—2 Tage dauernde Veränderung der Blutfülle bezogen wir auf den durch die Injection bedingten Insult. War die Pupille eng, die Iris in breite Falten gelegt und leicht verfärbt, so konnten in einigen Tagen vollständig normale Verhältnisse eintreten. Unzweifelhaft auf die Virulenz der eingeimpften Mikroorganismen liessen erst weitere Erscheinungen schliessen. Ein plastisches Exsudat in der Pupille oder am Irisrand war bisweilen nur angedeutet. Hintere Synechien bildeten sich in verschiedenster Abstufung bis zur vollständigen Verlöthung unter vorübergehender Drucksteigerung, eitrige und eitrig-fibrinöse Exsudation, bisweilen mit Beimischung von Blut, war hinsichtlich der Reichlichkeit und Consistenz sehr verschieden. Auf der Vorderfläche der Iris haftete das fibrinreiche Exsudat bisweilen so fest, dass es in Celloidin eingebettet unter dem Mikroskop einen Theil des Irisgewebes zu bilden schien und letzteres an Breite um das Mehrfache übertraf.

War die Durchsichtigkeit des Glaskörpers nicht vollständig aufgehoben oder stellte sich dieselbe theilweise wieder her, so war in mehreren Fällen der Centralkanal des Glaskörpers (Stilling) deutlich zu sehen. Bei der der Injection vorhergehenden Untersuchung war er nicht sichtbar. Man erblickte einen feinen, leicht flottirenden Faden, welcher von vorn nach hinten zog. Da der Centralkanal das abführende Lymphgefäss für den Glaskörper vorstellt (Schwalbe), so ist es verständlich, dass er bei der Impfung Veränderungen erleiden kann, die ihn für den Augenspiegel sichtbar machen.[1])

Die nach der Injection von Mikroorganismen in den Glaskörper gebildeten Producte sind, worauf besonders Sattler aufmerksam macht, bisweilen sehr verschieden, je nach der angewandten Bacterienspecies: der Staphyl. pyog. aur. und alb., der Streptoc. pyog. bewirkten eine ziemlich gleichmässige Trübung des Glaskörpers. Hiervon ganz abweichend verhält sich der von Sattler und uns bei

1) s. Donders, Die Anomalien der Refraction und Accommodation. 1888. S. 331. Anmerkung.

sympathischer Ophthalmie gezüchtete Staphylococcus. Wie Sattler schon beschrieben, ist sein Product fibrinreich und zellenarm: der ganze Glaskörper wird nicht so schnell gleichmässig eingenommen. Abgesehen von leichten grauen Exsudathäutchen in der Pupille und Auflagerungen auf der hinteren Linsenfläche entstehen mehr circumscripte Herde, die durch den ganzen Glaskörper vertheilt sein können und je nach ihrer Dichtigkeit grau oder weiss sind. Das Wachsthum der Exsudatmassen kann ausserordentlich langsam sein. Diesen Kokken ähnlich verhielt sich ein Bacillus[1]), der aus einer Lymphangitis cultivirt war. Derselbe hatte gleichfalls die Eigenschaft, die Gelatine nicht zu verflüssigen.

Die bisweilen beobachtete Netzhautablösung nach der Glaskörperinjection kommt vielleicht so zu Stande, dass die Bacterien die von der Injection herrührende Continuitätstrennung im Gewebe benutzen, um durch die Retina zu wandern. Jedenfalls haben wir beobachtet, dass an der Injectionsstelle sich eine ausgedehnte Netzhautablösung und Infiltration zwischen Netzhaut und Sclera bildete. In anderen Fällen ist die Schrumpfung des Glaskörpers wohl wichtiger.

Was nun die Erscheinungen anbetrifft, welche am zweiten Auge sich einstellten und vielleicht als sympathische sich deuten liessen, so wurden keine Veränderungen wahrgenommen, abgesehen von zweifelhaften Hyperämien des Augenhindergrundes. Von unseren 42 in Betracht kommenden Thieren befanden sich verschiedene lange Zeit in Beobachtung, einzelne unter ihnen bis zu 7 Monaten. An Allgemeininfect während der ersten 2 Wochen gingen nur wenige zu Grunde. In dieser Hinsicht war besonders wirksam eine frische Cultur von Diploc. pneum. Fränkel und dann der von uns bei sympathischer Ophthalmie gezüchtete Staphylococcus.

Bei 4 Kaninchen suchten wir festzustellen, ob die Mikroorganismen im Laufe der Sehnervenbahn überhaupt nachweisbar wären. Bei diesen Thieren, welche 5—7 Wochen vorher mit dem Sattler-schen Coccus inficirt waren, wurde unmittelbar nach dem Tode unter aseptischen Cautelen der Schädel eröffnet, die Stirnlappen entfernt und die Orbitaldächer aufgebrochen.

Hierauf werden die Optici in Zusammenhang mit dem Chiasma herauspräparirt, die peripheren Enden der Sehnerven und das Chiasma in sterilisirten Schälchen für sich jedes Mal zerkleinert und damit je 2 Gelatineplatten gegossen. Das Untersuchungsergebniss verlief

---

1) s. F. Fischer und E. Levy (l. c.).

negativ. Aus diesem Grunde glaubten wir auf den mikroskopischen Nachweis der Kokken in der Sehnervenbahn und in dem zweiten Auge verzichten zu können, da derselbe, wie bekannt, an Genauigkeit und Sicherheit hinter dem Plattenverfahren weit zurücksteht. Wir beschränkten uns daher auf die histologische Untersuchung von einzelnen der inficirten Augen.

Da wir keine Erkrankung des zweiten Auges erzielten, so gestatten unsere Untersuchungen selbstverständlich keinen Schluss über den bei der sympathischen Augenentzündung eingeschlagenen Weg. Es geht aber jedenfalls aus ihnen hervor, wie schwierig die experimentelle Erforschung dieser Frage ist.

Unsere Versuche stellten wir hauptsächlich mit den von uns wiedergezüchteten Sattler'schen Kokken an und dann mit Mikroorganismen, welche, wie schon erwähnt, aus lymphangitischen Strängen oder Abscessen gewonnen waren. Dass dieselben trotzdem nicht zu demselben Resultate geführt haben, wie bei Deutschmann, muss an Bedingungen liegen, die wir bis jetzt mit Sicherheit noch nicht übersehen können. Von besonderer Wichtigkeit ist es, die Allgemeininfection zu vermeiden oder wenigstens so lange hinauszuschieben, bis die Ueberwanderung der Bacterien von einem Auge zum anderen stattgefunden haben kann. Um den Weg, welchen die Bacterien nehmen, klarzulegen, ist es ferner wünschenswerth, dass die mikroskopische Untersuchung gestützt wird durch den culturell geführten Nachweis der injicirten Bacterien.

Die bis jetzt bekannten Untersuchungen über den bacteriologischen Befund bei sympathischer Ophthalmie genügen nicht zur Annahme einer bestimmten Bacterienart, als der specifischen Ursache der erwähnten Erkrankung. Sattler und wir haben allerdings in 6 Fällen denselben Staphylococcus gefunden. Auch wenn man mit Sattler vermuthet, dass Deutschmann denselben Coccus in einzelnen Fällen in Händen gehabt hat, so möchten wir ihm doch keine Specificität beilegen. Eine andere Frage ist allerdings die, ob er nicht besonders häufig bei sympathischer Ophthalmie vorkommt, aber für eine solche Annahme liegt vielleicht zu wenig Material vor. Der culturelle Erfolg Deutschmann's, welcher die meisten Fälle untersuchte, weicht ab von dem von Sattler und uns erhaltenen, indem er hauptsächlich den Staphyloc. pyog. aur. und alb. züchtete.

Die sympathische Augenentzündung darf man wohl als eine Lymphangitis auffassen, welche sich von der gewöhnlichen Lymphgefässentzündung, wie wir sie an den Extremitäten z. B. sehen, nur

durch complicirtere anatomische und physiologische Verhältnisse unterscheidet. Es ist nicht einzusehen, weshalb überhaupt Bacterien, die in den Lymphgefässen sich fortbewegen können, nicht im Stande sein sollen, sympathische Ophthalmie zu erzeugen, natürlich so weit sie befähigt sind, die grösseren Hindernisse am Sehapparat zu überwinden.

XI.

Calorimetrische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinins und Antipyrins.

Von

Dr. R. Gottlieb,
Assistent des pharmakologischen Instituts zu Heidelberg.

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntniss der Regulationsvorgänge kann die Herabsetzung der Körpertemperatur durch chemische Agentien auf zweierlei Weise erklärt werden: entweder diese Mittel bewirken so intensive Veränderungen im Wärmehaushalt, dass ihnen gegenüber die Regulationsvorgänge insufficient bleiben; oder man muss annehmen, dass auch die nervösen Regulationsapparate selbst durch das Antipyreticum eine Veränderung erleiden, dass „die Regulation auf eine andere Körpertemperatur eingestellt wird".[1]) Schon die Beantwortung dieser Frage macht eine quantitative Untersuchung der Veränderungen nothwendig, welche die Factoren des Wärmehaushalts, Wärmebildung und Wärmeabgabe durch Antipyretica erleiden.

In Versuchen, die ich auf Anregung meines verehrten Lehrers, Herrn Prof. Schmiedeberg, über die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Arzneimittel an Kaninchen unternommen, war ich zu dem Schlusse gekommen [2]), dass die Herabsetzung der gesteigerten Körperwärme durch Antipyrin Folge von Nervenwirkungen sei, „welche eine Veränderung der Wärmeabgabe oder eine Verminderung der Wärmebildung oder beides zugleich herbeiführen". Hingegen konnte eine Beeinflussung der auf Nervenwirkung beruhenden Regulation durch Chinin nicht nachgewiesen werden und erschien somit auch von diesem Gesichtspunkte aus wahrscheinlich, dass dasselbe „durch eine directe, den Stoffwechsel einschränkende Wirkung auf die Gewebselemente und eine hiervon abhängige Verminderung der Wärmeproduction" die Temperatur herabsetzt.

1) Filehne in Cloëtta's Lehrbuch der Arzneimittellehre. 5. Aufl. S. 89.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVI. Bd. S. 419.

Wenn demnach Chinin und Antipyrin von verschiedenen Angriffspunkten aus wirkten, so lag die Frage nahe, ob sie nicht auch in ihrer endlichen Wirkung auf die Wärmeökonomie deren einzelne Factoren in verschiedener Weise beeinflussen. In letzter Linie muss ja der Mechanismus ihrer temperaturherabsetzenden Wirkung jedenfalls in einer Veränderung entweder der Wärmebildung oder der Wärmeabgabe bestehen; denn die Resultirende aus diesen beiden Variablen ist eben die jeweilige Körpertemperatur. Die Unterschiede der Chininwirkung von der der modernen Antipyretica in Bezug auf die Schnelligkeit ihres Eintritts, auf Dauer und Verlauf sprechen für einen ungleichartigen Mechanismus und gestatten es, die Gruppe des Chinins von den weit rascher und unter den Zeichen gesteigerten Wärmeverlustes die Temperatur herabsetzenden Mitteln der Antipyringruppe zu trennen.

Man hat die Frage nach dem Verhalten der Wärmeproduction unter dem Einfluss antipyretischer Mittel vielfach durch Stoffwechseluntersuchungen zu beantworten gesucht, indem man durch die Stickstoffausscheidung den Eiweissumsatz, aus der Grösse des O-Verbrauchs die Intensität der Verbrennungsvorgänge bestimmte und daraus auf die chemischen Vorgänge der Wärmebildung überhaupt einen Schluss zog. Aber nur für das Chinin haben diese Untersuchungen übereinstimmende Resultate ergeben. Die Verminderung des Eiweissumsatzes unter seinem Einfluss, Abnahme der Harnstoff- und Harnsäureausscheidung wurde von vielen Autoren (Ranke[1]), Kerner[2]), Prior[3]) u. A.) festgestellt; Arntz[4]) wies die Abnahme des O-Verbrauchs nach Chinin an septisch fiebernden Thieren nach.

Die Ergebnisse über den Stoffwechsel nach Darreichung von Körpern aus der Antipyringruppe sind nicht so eindeutig. Nach Henrijean[5]) ist der O-Verbrauch an septisch fiebernden Thieren nach Antipyrin herabgesetzt, an normalen unverändert. Kumagawa[6]) unterzog in jüngster Zeit auf Anregung und unter Leitung von E. Salkowski die Frage über die Wirkung antipyretischer Mittel auf den Eiweissumsatz einer sehr ausführlichen und gründlichen Untersuchung an gesunden Thieren; er bestätigte zwar die Einschränkung des Eiweissumsatzes durch Chinin, nach Antipyrin aber konnte er weder eine Vermehrung, noch eine Verminderung der Stickstoffausscheidung, hingegen eine sehr erhebliche Vermehrung der Harnsäure nachweisen. Vor ihm hatte allerdings Umbach[7]) an

1) Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure. München 1858.

2) Archiv f. d. ges. Physiologie. III. Bd. 1870.

3) Ebenda. XXXIV. Bd. S. 237—275.

4) Ebenda. XXXI. Bd.

5) Travaux du laboratoire de Léon Frédéricq. Vol. I. p. 113; cit. nach Maly, Jahresb. f. Thierchemie. XVII. Bd. S. 351. 1887.

6) Virchow's Archiv. 113. Bd. S. 134. 1888.

7) Ueber d. Einfluss d. Antipyrin auf d. N-Ausscheidung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXI. Bd. S. 161.

sunden Menschen eine Verminderung des Eiweissumsatzes gefunden. Auch ıtersuchungen über die Stickstoffausscheidung an Typhösen (Müller[1]), ngel[2]), Riess[3]) u. A.) ergaben eine Verminderung nach Antipyrin; im Fiebernden sind aber die Verhältnisse so complicirt, dass sie sich hwer für die vorliegende Frage verwerthen lassen. Bei allen rapider rkenden Antipyreticis dieser Gruppe, bei Thallin, Antifebrin, Salol, tritt ch den Versuchen Kumagawa's eine sehr erhebliche Steigerung der Ausscheidung ein; für salicylsaures Natron (Wolfsohn[4]), Salomé[5])), wie Benzoesäure (Salkowski[6]), C. Virchow[7])) war dieselbe beits bekannt. Kumagawa schliesst daraus, dass bei den von ihm ıtersuchten Substanzen, abgesehen vom Chinin, die Einschränkung der ärmebildung keinen Antheil an der antipyretischen Wirkung haben inne.

Die vorliegenden Verhältnisse bieten jedoch für die Beurtheing der Wärmeproduction nach dem Verhalten des Stoffwechsels hon deshalb grosse Schwierigkeiten, weil die Körpertemperatur d die sie bedingenden Factoren durch ein Antipyreticum einer hwankung innerhalb kurzer Zeiträume ausgesetzt sind; Stoffwechseltersuchungen gestatten aber nur eine Bilanz aus längeren Zeitumen zu ziehen. Dann scheint aber die absolute Grösse des offumsatzes, die man in diesen Untersuchungen messen wollte, für e Beurtheilung der antipyretischen Wirkung überhaupt ganz unsentlich zu sein; denn sie kann in sehr weiten Grenzen, bis zu ıem gewissen Minimum schwanken, ohne dadurch die Körperwärme beeinflussen. Entscheidend für das Verhalten der Körpertemperatur vielmehr nur das relative Verhältniss zwischen Wärmebildung d Wärmeabgabe. Deshalb verspricht ein zweiter Weg zur Beantortung der Frage, die calorimetrische Untersuchung, einen klareren nblick in das wechselnde Verhalten von Wärmeabgabe und Wärmeoduction. Durch Bestimmung der gesammten Wärmeabgabe eines ieres ergiebt sich bei bekannter Körpertemperatur des Thieres ch die Grösse seiner Wärmeproduction; bei der heutigen Ausbilıng calorimetrischer Methoden ist es aber in der That möglich, die ärmeabgabe kleinerer Thiere zu messen und somit auch ihre ärmeproduction zu berechnen, wenn durch Temperaturmessung

1) Beobachtungen über Antipyrin. Centralbl. f. klin. Med. 1884. Nr. 36.

2) Mittheil. aus der Würzburger med. Klinik. II. Bd. S. 93. 1886.

3) Ueber den Stoffumsatz bei Antipyrese. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XII. Bd. S. 127.

4) Ueber die Wirkung der Salicylsäure und das salicylsaure Natron. Inaug.-is. Königsberg 1876.

5) Wiener med. Jahrb. IV. Bd. S. 463. 1885.

6) Virchow's Archiv. 78. Bd. S. 530.

7) Zeitschr. f. physiol. Chemie. VI. Bd. S. 78.

des Thieres die in demselben zurückbleibende Wärmemenge gegeben ist.

Da Herr Prof. Rubner mir das von ihm für physiologische Zwecke angegebene Calorimeter freundlichst zur Verfügung stellte, war mir Gelegenheit geboten, calorimetrische Versuche über die Wirkungsweise antipyretischer Arzneimittel anzustellen, über die in Folgendem berichtet werden soll.

Mittelst partieller Calorimetrie hat C. Rosenthal[1]), auf dessen Resultate ich noch zurückkomme, Steigerung der Wärmeabgabe nach Antipyrin und Antifebrin nachgewiesen. Calorimetrische Untersuchungen jedoch, bei denen die gesammte Wärmeabgabe von Thieren gemessen und dadurch ein Einblick in das Verhalten der Wärmeökonomie unter dem Einfluss dieser Mittel gewonnen wurde, sind bisher nur in ganz unzureichendem Maasse angestellt. Martin[2]), der sich des Calorimeters von d'Arsonval bediente und an Kaninchen experimentirte, deren Körperwärme durch Gehirnstich nach Ott gesteigert war, konnte nach Hydrochinon, Antipyrin, Thallin und Kairin eine Vermehrung der Wärmeabgabe nachweisen, fand aber die Beeinflussung der Wärmebildung bei einzelnen Mitteln auch in der gleichen Dose variabel. In den Versuchen von Hare[3]) wurden die Temperaturen von Kaninchen, die nach Pepsininjectionen fieberten, durch Antifebrin, Salicyl- und Carbolsäure hauptsächlich durch verminderte Wärmeproduction herabgesetzt.

Das von Rubner[4]) angegebene Luftcalorimeter erwies sich auch für Thierversuche vorzüglich geeignet; als Versuchsthiere wurden Kaninchen verwendet. Das Princip des Apparates darf als bekannt vorausgesetzt werden; in Bezug auf die näheren Details seiner Einrichtung kann ich auf die anderen Orts erfolgten Mittheilungen[5]) verweisen. Bei den stets mehrstündigen Versuchen musste neben dem eigentlichen Versuchscalorimeter ein zweites, gleiches Instrument als Controlcalorimeter angewendet werden, das durch seinen Ausschlag die Correctionswerthe für die Schwankungen der Zimmertemperatur und für die Veränderungen des Luftdrucks angab. Die Oeffnung des Versuchscalorimeters war durch eine Holzplatte nahezu luftdicht verschliessbar; zur Aufnahme des Kaninchens und zu dessen Isolirung

1) Calorimetrische Untersuchungen über die Wärmeproduction und Wärmeabgabe des Armes. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. 1888. S. 1.

2) The modern antipyretics. Therap. Gaz. Vol. XI. 5. May 1887.

3) The influence of antifebrin, salicylic. acid. etc. Therap. Gaz. 1887.

4) Zeitschr. f. Biologie. XXV. Bd.

5) Rumpel, Ueber d. Werth d. Bekleidung. Archiv f. Hygiene. IX. Bd. S. 51.

von der Innenwand des calorimetrischen Mantelraumes diente ein aus Drahtgeflecht hergestellter Cylinder, welcher mit dieser Holzplatte fest verbunden in den Innenraum des Calorimeters eingeschoben wurde und mit einem Trichter versehen war, in dem eventuell während des Versuches gelassener Harn aufgesammelt werden konnte. Zur Ventilation des Thieres wurde ein continuirlicher und gleichmässiger Luftstrom von 300—500 Liter pro Stunde mittelst eines Müncke'schen Saugers durch die beiden Calorimeter geführt und in einer grossen Gasuhr gemessen. An empfindlichen Thermometern wurde die Temperatur seines Einstroms bei dem Eintritt in das erste, als Controlcalorimeter dienende Instrument, bei seinem Austritt aus dem Versuchscalorimeter wieder die Temperatur der durch das Thier erwärmten Luft abgelesen und daraus die mit dem gemessenen Luftstrom aus dem Apparate ausgeführte Wärmemenge berechnet. Die Erwärmung der Luft betrug durchwegs nur etwa 4° C. und die auf diesem Wege abgegebene Wärme nur 2—5 Proc. der durch Leitung und Strahlung abgegebenen; da sich in den Versuchen fast keine Veränderung dieser Grösse nachweisen liess, so konnten die daraus berechneten Werthe in den folgenden Versuchsprotokollen weggelassen werden. Mittelst zweier Hygrometer, die in einigen Versuchen in den Luftstrom vor und nach seiner Erwärmung durch das Thier eingeschaltet waren, konnte nach anderen im Laboratorium Prof. Rubner's gewonnenen Erfahrungen die Feuchtigkeitsabgabe der Thiere gemessen werden; da alle Versuche in ungeheiztem Raume ausgeführt sind, schwankte auch die Wasserabgabe der Thiere an die Athmungsluft innerhalb sehr enger Grenzen.

Sogleich nach Einbringung des Kaninchens zeigt das Volumeter einen Ausschlag infolge der zugeführten Wärme, es zeigt auch alle kleinen Schwankungen der Wärmeproduction sofort an; aber erst nach etwa 45 Minuten bis längstens nach 1 Stunde erreicht es einen gleichbleibenden Stand, indem das Calorimeter sich in einen thermischen Gleichgewichtszustand einstellt. Da aber auch die Abkühlung des Instruments langsam vor sich geht, so konnten die Thiere zur Messung ihrer Körperwärme u. s. w. herausgenommen und die Wärmeabgabe schon 10—15 Minuten nach dem Wiedereinbringen von Neuem abgelesen werden. So war es möglich, das Verhalten der Körperwärme der Versuchsthiere in gewissen Zeiträumen zu controliren; mit dem Temperaturverlauf des Thieres und den Werthen seiner gleichzeitigen Wärmeabgabe war dann auch die Curve der Wärmeproduction gegeben.

Die folgenden Resultate von Vorversuchen, in welchen die Wärme-

abgabe eines normalen Kaninchens an verschiedenen Tagen gemessen wurde, mögen die Verlässlichkeit der Methode darthun. Der Aichungswerth des angewandten Calorimeters betrug für einen Grad des Volumeterausschlages 0,014 g Calorien.

Normalversuche an einem 1880 g schweren Kaninchen.

Datum	Ausschlag des Volumeters	Calorien	Rectum-temperatur	Aussen-temperatur
18./3.	499°	6,986	38,9	8,8° C.
19./3.	496°	6,944	39,1	10,0° C.
22./3.	498°	6,972	38,9	7,3° C.

Wie ersichtlich stimmen die für den Normalzustand desselben Thieres erhaltenen Werthe ausserordentlich nahe mit einander überein. Dort, wo bei dem Vergleiche verschiedener Versuche die Zimmertemperaturen, bei denen dieselben angestellt waren, weiter auseinanderlagen, musste ein Correctionswerth eingeführt werden; es stellte sich übereinstimmend mit früheren, im Laboratorium des Herrn Prof. Rubner angestellten Untersuchungen heraus, dass bei Abnahme der Aussentemperatur um 1° C. die Wärmebildung und Wärmeabgabe der Kaninchen um 2,5 Proc. anstieg. Doch wurde, um eine solche Correctur zu umgehen, den einzelnen Versuchen die Ermittlung der Normalwerthe an den betreffenden Thieren, soweit es möglich war, unmittelbar vorausgeschickt.

I.

Versuch 1. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande und nach Injection von 0,1 Chinin. mur. an einem Kaninchen von 1700 g.

Zimmertemperatur zu Anfang des Versuches = 13,4° C.
" " Ende " " = 14,2° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
2./6.	3 h 20 m	—	—	38,8	In das Calorimeter eingesetzt.
	4 h 45 m	380°	5,320	—	
	4 h 55 m	380°	5,320	—	
	5 h — m	—	—	38,9	Nach subcutaner Injection von 0,1 Chinin. mur. wieder eingesetzt.
	5 h 20 m	357°	4,998	—	
	5 h 50 m	358°	5,002	—	
	6 h — m	343°	4,802	38,6	Versuch abgebrochen.

Verminderung der Wärmeabgabe um 37° oder 0,518 Cal., bei Abfall der Körperwärme um 0,3° C. oder 0,408 Cal., demnach Verminderung der Wärmeproduction um 0,926 Cal. oder 18,5 Proc. der normalen.

Versuch 2. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande und nach Injection von 0,2 Chinin an einem Kaninchen von 1880 g.
Zimmertemperatur während des Versuchs am 20. März = 10,0° C.
" " " " " 21. " = 10,2—10,0° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
20./3.	9 h — m	—	—	39,3	In das Calorimeter gebracht.
	10 h 30 m	490°	6,860	—	
	11 h — m	496°	9,944	39,3	Normalversuch abgebrochen.
21./3.	4 h 20 m	—	—	39,2	Nach subcutaner Injection von 0,2 Chinin. mur. eingesetzt.
	5 h 20 m	389° (?)	—	—	
	5 h 45 m	458°	6,412	—	
	6 h 20 m	462°	6,468	38,7	Versuch abgebrochen.

Verminderung der Wärmeabgabe um 34° oder 0,476 pro Stunde, bei Abfall der Körperwärme um 0,5° C. oder 0,752 Cal. (in 2 Stunden), demnach Verminderung der Wärmeproduction um 0,852 Cal. pro Stunde oder um 12 Proc. der normalen.

Versuch 3. Verlauf der Wärmeabgabe in normalem Zustande und nach Injection von 0,1 Chinin bei einem Kaninchen von 2270 g.
Zimmertemperatur zu Anfang des Versuches = 12,0° C.
" " Ende " " = 12,8° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
15./4.	10 h — m	—	—	38,8	In das Calorimeter gebracht.
	11 h — m	477°	6,678	—	
	11 h 15 m	473°	6,622	—	
	11 h 20 m	—	—	38,8	Nach Injection von 0,1 Chin. mur. wieder eingesetzt.
	11 h 50 m	467°	6,538	—	
	12 h — m	457°	6,398	—	
	12 h 20 m	463°	6,482	38,6	Versuch abgebrochen.

Verminderung der Wärmeabgabe um 10° oder 0,140 Cal., bei Abfall der Körperwärme um 0,2° C. oder 0,368 Cal., demnach Verminderung der Wärmeproduction um 0,508 Cal. oder um 8 Proc. der normalen.

Dass Chinin die Wärmeproduction herabsetzt, steht mit Allem in Uebereinstimmung, was bisher durch andere Methoden erschlossen wurde; die calorimetrischen Versuche bestätigen aber diese Resultate durch die directe Messung von Wärmeabgabe und Wärmeproduction. Die mit dem Sinken der Wärmebildung verknüpfte Verminderung der Wärmeabgabe erklärt sich aus dem Gesetze, dass der Organismus seinen Wärmeverlust nach den gleichzeitigen Schwan-

kungen seiner Wärmeproduction regulirt; sinkt dieselbe, so wird auch die Wärmeabgabe erniedrigt, bis ein neuer Gleichgewichtszustand geschaffen ist.

Dass nicht eine Vermehrung der Wärmeabgabe, wie man etwa vermuthen könnte, Antheil an der Chininwirkung hat, zeigen auch die Versuche von Arntz[1]), die an gesunden Menschen und Thieren nach einer sehr einfachen Methode v. Bärensprung's angestellt sind, durch welche schon Scheinesson[2]) die Steigerung der Wärmeabgabe in der Chloroformvergiftung erwiesen hatte; an einem empfindlichen Thermometer, das von oben in eine mit Filz gut isolirte Kappe eingeführt war, wurde die an den Innenraum der Kappe abgegebene Wärme abgelesen und nach Chinin unverändert gefunden. Dass Arntz bei der Messung der von einer so kleinen Hautfläche abgegebenen Wärme die geringe Verminderung der gesammten Wärmeabgabe um 10 Proc. entgangen war, darf natürlich nicht Wunder nehmen. Die Unabhängigkeit der Chininwirkung von der Wärmeabgabe[3]) ergiebt sich auch schon aus den älteren Versuchen von Lewitzky[4]), der an Thieren zeigte, dass die Körperwärme auch bei behindertem Wärmeverlust sinkt.

Versuch 4. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem Kaninchen von 1850 g Gewicht.
Zimmertemperatur zu Anfang des Versuches = 11,4° C.
" am Ende " " = 12,1° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
25./3.	11 h — m	—	—	39,1	In das Calorimeter eingesetzt.
	12 h — m	456°	6,384	—	
	12 h 15 m	—	—	39,1	Nach Injection von 0,5 Antipyrin subcutan wieder in das Calorimeter gebracht.

1) Ueber den Einfluss des Chinins auf Wärmeabgabe und Wärmeproduction. Pflüger's Archiv. XXXI. Bd. S. 531.

2) Ueber den Einfluss des Chloroforms auf die Wärmeverhältnisse des thierischen Organismus und den Blutkreislauf. Inaug.-Diss. Dorpat 1665.

3) Wenn Wood und Reichert (Jounal of Physiology. Vol. III. 1882) trotzdem durch Calorimetrie Vermehrung der Wärmeabgabe um 60 Proc. und Vermehrung der Wärmeproduction um 43 Proc. fanden, so mag dieses wiedersprechende Resultat, wie Arntz auseinandersetzt, darauf zurückzuführen sein, dass die Experimente an Hunden und mit solchen Chiningaben angestellt sind, die bei Hun[illegible] regelmässig Chininrausch, Würgbewegungen und Erbrechen hervorrufen.

4) Ueber den Einfluss des schwefelsauren Chinins auf die Temperatur. Virch. Arch. 1869. 47. Bd. S. 315.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
25. 3.	12 h 30 m	454°	6,356		
	12 h 45 m	492°	6,888		
	1 h — m	509°	7,126		Temperatur des Thieres um 0,3° C. gesunken.
	1 h 10 m	—	—	38,8	
	2 h 15 m	526°	7,364	38,8	Versuch abgebrochen.

Vermehrung der Wärmeabgabe um 70°, d. i. 0,980 Cal. oder 15 Proc. der normalen, bei Abfall der Körperwärme um 0,3° C., d. i. 0,444 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction um 0,536 Cal. oder 8,5 Proc. der normalen.

Versuch 5. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 2270 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur zu Beginn des Versuches = 8,6° C.
" am Ende " " = 10,3° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
14./4.	8 h 50 m	—	—	38,9	In das Calorimeter gebracht.
	9 h 45 m	468°	6,552	—	
	9 h 55 m	471°	6,594	—	
	10 h 5 m	468°	6,552	—	
	10 h 15 m	—	—	38,9	Injection von 0,5 Antipyrin subcutan.
	10 h 30 m	469°	6,556	—	
	10 h 45 m	522°	—	—	
	10 h 55 m	539°	—	—	
	11 h 8 m	557°	7,788	—	
	11 h 15 m	561°	7,854	38,5	Abfall der Körpertemperatur um 0,4° C.
	11 h 55 m	566°	7,924	—	
	12 h 15 m	556°	7,784	38,6	Körperwärme beginnt wieder anzusteigen.

Vermehrung der Wärmeabgabe um 93°, d. i. 1,302 Cal. oder 20 Proc. der normalen, bei Abfall der Körperwärme um 0,4° C., d. i. 0,736 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction um 0,566 Cal. oder 9 Proc. der normalen.

Versuch 6. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 1850 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur zu Beginn des Versuches = 11,8° C.
" am Ende " " = 12,0° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
24./3.	3 h 30 m	—	—	39,1	In das Calorimeter gebracht.
	4 h 30 m	479°	6,706	—	
	5 h — m	466°	6,524	39,1	Injection von 0,5 Antipyrin, wieder in das Calorimeter gebracht.
	5 h 5 m	—	—	—	
	5 h 25 m	476°	6,664	—	
	5 h 45 m	507°	7,118	—	
	6 h — m	509°	7,126	—	
	6 h 10 m	509°	7,126	38,9	Versuch abgebrochen.

Vermehrung der Wärmeabgabe um 43°, d. i. 0,602 Cal. oder 10 Proc. der normalen, bei Abfall der Körperwärme um 0,2°, C. d. i. 0,288 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction um 0,314 Cal. oder 5 Proc. der normalen.

Die Körpertemperatur sinkt demnach nach Antipyrin ausschliesslich durch vermehrte Wärmeabgabe; gleichzeitige Verminderung der Wärmeproduction wirkt dabei nicht mit.[1]) Die Wärmeproduction ist sogar erheblich gesteigert. Da aber die Vermehrung der Wärmeabgabe die der Wärmebildung überwiegt, so resultirt dennoch ein Sinken der Körperwärme, wenn auch nicht um die ganze abgegebene Wärmemenge; etwa die Hälfte des gesteigerten Wärmeverlustes wird bei normalen Thieren durch die Vermehrung der Wärmeproduction compensirt.

Die Wärmeabgabe ist nach 0,5 Antipyrin um 10—20 Proc. erhöht. Sie steigt sofort nach der Resorption des Mittels und bleibt etwa durch 2 Stunden auf der Höhe; dann sinkt sie allmählich wieder ab. Für die Auffassung der gleichzeitigen Vermehrung der Wärmeproduction als einen secundären Vorgang sind die nachfolgenden Versuche von Bedeutung, welche an Kaninchen nach künstlicher Steigerung ihrer Körperwärme durch den Gehirnstich angestellt sind.

II.

Den Einfluss der beiden Mittel auf die einzelnen Factoren des Wärmehaushalts nur an normalen Thieren zu studiren, erschien nicht genügend. Der Zustand des Regulationsapparates ist bei normaler und bei pathologisch gesteigerter Körperwärme ein wesentlich an-

1) Durch die Vergiftung mit grösseren Gaben (von 0,75 g angefangen), welche, wie in der angeführten früheren Mittheilung auseinandergesetzt ist, die Regulation der Wärmeproduction nach dem Wärmeverlust beeinträchtigen, wird natürlich auch die Wärmebildung herabgesetzt.

derer und demgemäss gestaltet sich auch die Wirkung antipyretischer Mittel bei beiden verschieden; da die gesteigerte Körperwärme durch die letzteren stärker erniedrigt wird, so müssen auch die beiden variablen Factoren, deren Function sie ist, wenigstens in quantitativ anderer Weise beeinflusst werden, als im normalen Zustande.

Unter den Methoden, welche bei Kaninchen experimentell eine intensivere Temperatursteigerung erzielen, wurde bei der Unsicherheit des putriden Fieberverlaufs dem Gehirnstich der Vorzug gegeben. Ueber die Ausführung desselben, sowie über den Verlauf der folgenden Temperatursteigerung ist das Nöthige in einer früheren Mittheilung [1]) angeführt.

Calorimetrisch stellt sich die Temperatursteigerung nach Gehirnstich als eine Regulationsstörung dar, in welcher die Wärmeabgabe beträchtlich herabgesetzt, im weiteren Verlaufe aber auch die Production gesteigert wird. Während des rapiden Anstiegs der Körperwärme in den ersten Stunden scheint die Wärmeretention die ausschliessliche Ursache der Temperaturerhöhung zu sein, da die Erhitzung des Organismus oft um ungefähr diejenige Wärmemenge erfolgt, welche im Vergleich zur Norm zurückgehalten wurde. In einem Falle von Schüttelfrost hat Rosenthal (a. a. O.) die vom Arme eines Fiebernden abgegebene Wärmemenge gleichfalls stark herabgesetzt gefunden; es verhält sich also der Anstieg der Körperwärme nach dem Gehirnstich calorimetrisch analog dem im menschlichen Schüttelfroste. Für die Frage, ob der durch den Gehirnstich hervorgerufene Zustand mit der Temperatursteigerung verglichen werden darf, welche das Cardinalsymptom menschlichen Fiebers darstellt, ist dieser Umstand von Interesse. Auch nach Gehirnstich kann wohl die plötzlich eintretende Verringerung der Wärmeabgabe analog den Befunden Maragliano's beim fiebernden Menschen nur auf eine Verengerung der Hautgefässe zurückgeführt werden.

Im weiteren Verlauf der Temperatursteigerung nach dem Gehirnstich scheint sich aber der Wärmehaushalt insofern anders zu gestalten, als das weitere, langsame Ansteigen auch eine Mehrproduction von Wärme zur Voraussetzung hat. Für das Höhestadium haben auch schon Aronsohn und Sachs [2]) eine vermehrte Wärmebildung durch den Nachweis gesteigerten O-Verbrauchs und vermehrter CO_2-Ausscheidung auf indirectem Wege wahrscheinlich gemacht. In

1) Vgl. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVI. Bd. S. 419.

2) Die Beziehungen des Gehirns zur Körperwärme und zum Fieber. Pflüger's Archiv. XXXVII. Bd. S. 232. 1885.

den folgenden Versuchen wurde die Einwirkung von Chinin und Antipyrin auf die pathologisch gesteigerte Körperwärme calorimetrisch verfolgt.

Versuch 7. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande, nach dem Gehirnstich und nach Injection von 0,15 Chinin. muriat. an einem 1700 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur beim Versuche am 3. Juni = 13,5° C.
= = = = 4. = = 18,5—19,5° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
3./4.	3 h 30 m	—	—	39,1	In das Calorimeter eingesetzt.
	4 h 30 m	380°	5,320		
	4 h 50 m	380°	5,320	39,0	Normalversuch beendigt (13,5° C.).
4./4.	10 h 45 m	—	—	39,0	Trepanation und Gehirnstich.
	11 h 15 m	—	—	38,9	Kan. in d. Calor. gebracht.
	12 h 15 m	250°	3,500	—	333° oder 4,662 Calor. der für 19° C. berechnete Normalwerth.
	12 h 30 m	264°	3,696	—	
	12 h 45 m	262°	3,668	—	Nach der Temperaturmessung wieder in das Calorimeter eingesetzt.
	12 h 50 m	—	—	40,45	Mittelwerth der Wärmeabgabe während ihres Ansteigens ist: $\frac{262+295}{2} = 278°$ oder 3,892 Calorien.
	2 h — m	280°	3,920	—	
	3 h — m	295°	4,330	40,95	
	3 h 15 m	—	—	—	Injection von 0,15 Chinin. muriat.
	3 h 45 m	277°	3,878	—	
	4 h — m	285°	3,990	—	
	4 h 30 m	290°	4,060	39,95	Temperaturabfall = 1° C.

Während des Temperaturanstiegs von 40,45 auf 40,95° C., d. i. um 0,680 Cal. Verminderung der Wärmeabgabe um 55°, d. i. 0,770 Cal. Während der Chininwirkung unveränderte Abgabe und Temperaturabfall um 1° C. oder 1,36 Cal., demnach Verminderung der Wärmeproduction um 28,9 Proc. der normalen.

Versuch 8. Verlauf der Wärmeabgabe einen Tag nach dem Gehirnstich und nach Injection von 0,15 Chinin an einem 1470 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur zu Anfang des Versuchs = 16,0° C.
= = Ende = = = 16,5° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
21./5.	5 h — m	—	—	39,1	Trepanation und Einstich.
	6 h 30 m	—	—	41,3	
	7 h 30 m	—	—	41,7	

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
22./5.	10 h 20 m	—	—	41,0	In das Calorimeter eingesetzt.
	11 h 30 m	292°	—	—	
	11 h 45 m	300°	4,200	—	
	11 h 55 m	300°	4,200	41,1	
	12 h — m	—	—	—	Injection von 0,15 Chinin.
	12 h 40 m	320°	4,480	—	} Abgabe etwas vermehrt.
	1 h — m	322°	4,508	—	
	1 h 15 m	—	—	40,2	
	2 h 15 m	277°	3,878	39,7	Temperaturabfall 1,4° C.

Wärmeabgabe während der Chininwirkung schwankend, im Allgemeinen unverändert. Abfall der Körperwärme um 1,4° C., d. i. 1,680 Cal., demnach Verminderung der Wärmeproduction um 1,680 Cal. oder um 40 Proc. der anfänglichen.

Versuch 9. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande, während des Anstiegs der Temperatur nach dem Gehirnstich und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 1700 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur beim Versuch am 18. Mai = 20,2° C.
" " " 19. " = 21,1—21,5° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
18./5.	3 h — m	—	—	39,0	In das Calorimeter eingesetzt.
	4 h — m	321°	4,494	—	
	4 h 15 m	320°	4,480	39,0	Normalversuch beendet.
19./5.	9 h 45 m	—	—	39,1	Trepanation und Gehirnstich.
	10 h 25 m	—	—	39,0	Kaninchen in das Calorimeter gebracht.
	12 h 25 m	257°	3,598	40,2	Abgabe um 63° herabgesetzt.
	12 h 35 m	—	—	—	Wieder in das Calorimeter eingesetzt.
	1 h 15 m	255°	3,570	—	
	2 h 15 m	194°	2,716	—	Während des Anstiegs der Temperatur Mittelwerth $\frac{257+194}{2} = 225° = 3,150$ Calorien, demnach um 95° herabgesetzte Abgabe, d. i. 30 Proc.
	3 h 15 m	199°	2,786	40,8	
	3 h 20 m	—	—	40,9	Injection von 0,5 Antipyrin.
	3 h 55 m	249°	3,486	—	
	4 h 5 m	310°	4,340	—	
	5 h — m	324°	4,536	39,3	Versuch abgebrochen.

Nach Antipyrin Vermehrung der Wärmeabgabe um 125°, d. i. 1,750 Cal. oder 55 Proc. (durch 1½ h. = 2,625 Cal.), bei Abfall der Körperwärme um 1,6° C., d. i. 2,176 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction um 0,449 Cal. (pro Stunde), d. i. 10 Proc. der normalen.

Versuch 10. Verlauf der Wärmeabgabe auf der Höhe der Temperatursteigerung nach Gehirnstich und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 2300 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur zu Anfang des Versuches = 20,8° C.
" " Ende " " = 21,2° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
17./5.	11 h — m	—	—	39,3	Trepanation und Einstich.
	12 h 45 m	—	—	42,3	Kaninchen in das Calorimeter eingesetzt.
	2 h 15 m	330°	4,620	—	
	2 h 40 m	331°	4,654	42,4	Injection von 0,5 Antipyrin.
	3 h — m	379°	5,306	—	1. Stunde: Steigerung um 85°, d. i. 1,190 Cal. od. 25 Proc.
	3 h 15 m	408°	5,712	—	
	3 h 30 m	421°	5,894	—	
	3 h 45 m	416°	5,824	—	Temperaturabfall 0,3° C. = 0,552 Cal.
	3 h 50 m	—	—	42,1	Wieder in das Calorimeter gebracht.
	4 h 30 m	408°	5,712	—	2. Stunde: Steigerung = 78° oder 1,092 Cal. oder 21,5 Proc.
	4 h 45 m	409°	5,726	41,6	Temperaturabfall 0,5° C. oder 0,920 Cal.
	4 h 50 m	—	—	—	Wieder in das Calorimeter gebracht.
	5 h 15 m	383°	5,362	—	Abklingen d. Antipyrinwirkung: Gesteigerte Abgabe wieder verringert um 22°, d. i. 0,308 Cal.
	5 h 30 m	384°	5,376	—	
	5 h 45 m	386°	5,404	41,7	Körperwärme gestiegen um 0,1° C., d. i. 0,276 Cal.

Nach Antipyrin (während 2 Stunden) Vermehrung der Wärmeabgabe um 81,5°, d. i. 1,141 Cal. oder 24,5 Proc. (durch 2 h. = 2,282 Cal.), bei Abfall der Körperwärme um 0,8° C., d. i. 1,472 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction um 0,405 Cal. (pro Stunde), d. i. 8,7 Proc.

Versuch 11. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande, nach dem Gehirnstich und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 2100 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur beim Versuche am 13. Juni = 17,2° C.
" " " " 14. " = 15,6—16,2° C.

Datum	Zeit	Volumeterausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
13./6.	1 h 15 m	—	—	39,2	Zum Normalversuch in das Calorimeter gebracht.
	2 h 30 m	480°	6,720	—	
	2 h 50 m	479°	6,706	39,2	Normalversuch beendigt.

Datum	Zeit	Volumeteraus-schlag	Calorien	Rectum-tempe-ratur	Bemerkungen
14./6.	9 h 45 m	—	—	39,2	Trepanation und Einstich.
	10 h 55 m	—	—	39,3	In das Calorimeter gebracht.
	11 h 35 m	401°	5,614	—	
	12 h 8 m	402°	5,628	—	
	12 h 15 m	—	—	41,1	Nach der Temperaturmessuug wieder eingesetzt.
	12 h 45 m	392°	—	—	
	1 h 5 m	411°	5,754	—	
	2 h 10 m	355°	4,970	41,5	
	2 h 20 m	—	—	—	Injection von 0,5 Antipyrin.
	3 h — m	411°	5,754	—	In den 2 Stunden der Antipyrinwirkung ist der Mittelwerth der Abgabe $= \frac{411 + 456}{2}$ = 433, demnach Steigerung um 78°.
	3 h 25 m	431°	6,034	—	
	4 h 15 m	454°	6,256	—	
	4 h 25 m	456°	6,384	40,7	Versuch abgebrochen.

Während der Antipyrinwirkung Steigerung der Abgabe um 78°, d. i. 1,092 Cal. oder 21 Proc. (durch 2 h. = 2,184 Cal.), bei Abfall der Körperwärme um 0,8° C., d. i. 1,324 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction (pro Stunde) um 0,420 Cal. oder 9 Proc. der normalen.

Versuch 12. Verlauf der Wärmeabgabe während des Absinkens der Temperatursteigerung nach Gehirnstich und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 2300 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur zu Anfang 19,0° C.
" " Ende 20,0° C.

Datum	Zeit	Volumeteraus-schlag	Calorien	Rectum-tempe-ratur	Bemerkungen
18./5.	9 h 5 m	—	—	41,55	Gehirnstich am vorigen Tage.
	9 h 50 m	306°	4,284	—	
	10 h 5 m	313°	4,382	—	
	10 h 20 m	310°	4,340	—	
	10 h 30 m	310°	4,340	41,3	
	10 h 40 m	—	—	—	Injection von 0,5 Antipyrin.
	11 h 30 m	368°	5,152	—	Während 12 Stunden Steigerung um 75°, d. i. 1,050.
	11 h 45 m	386°	5,404	—	
	12 h — m	385°	5,390	—	
	12 h 30 m	379°	—	—	
	12 h 40 m	385°	5,390	40,2	Versuch abgebrochen. Temperaturabfall 1,1° C.

Während der Antipyrinwirkung Vermehrung der Wärmeabgabe um 75° (während 2 Stunden), d. i. 2,100 Cal. oder 23 Proc., bei Abfall der Körperwärme um 1,1° C., d. i. 1,848 Cal., demnach Vermehrung der Wärmeproduction um 0,252 Cal. oder 0,126 pro Stunde, d. i. etwa 2 Proc. der normalen.

Die Steigerung der Wärmeabgabe durch Antipyrin und die ihm nahestehenden Mittel erschien bereits durch die unmittelbare Beobachtung der heissen und gerötheten Haut wahrscheinlich; überdies wurde sowohl dieses Verhalten der Hauttemperatur, als das der Hautgefässe in neuerer Zeit einer quantitativen Messung unterzogen, indem Geigel[1]) die Erwärmung der Haut nach antipyretischen Arzneimitteln thermo-elektrisch nachwies, und Maragliano[2]) die Erweiterung der Hautgefässe mit Mosso's Plethysmographen bestimmte. Schmiedeberg[3]) hebt hervor, wie nach diesen Antipyreticis für die vermehrte Abgabe aus den erweiterten Gefässen der Haut durch einen gewissen Antagonismus des übrigen Gefässsystems die günstigsten Bedingungen gegeben sind, indem dadurch ein reichlicher Strom bei hohem Blutdruck durch das erweiterte Gefässgebiet geleitet wird. Ferner wurde der gesteigerte Wärmeverlust nach Antipyrin und Antifebrin auch durch partielle Calorimetrie unzweifelhaft erwiesen; C. Rosenthal[4]) fand mittelst dieser Methode die Abgabe vom Arme Fiebernder nach diesen Mitteln beträchtlich vermehrt. Doch konnte auch die partielle Calorimetrie keinen Aufschluss über das Verhältniss der Wärmeproduction zu dem gesteigerten Wärmeverlust geben und blieb somit die Frage ungelöst, ob auch eine Verminderung der Wärmebildung an der temperaturherabsetzenden Wirkung des Antipyrins Antheil habe.

Aus den mitgetheilten Versuchen geht hervor, dass die Wärmeproduction durch mittlere Antipyringaben durchwegs gesteigert wird. Die Körperwärme der Versuchsthiere sinkt zwar unter dem Einfluss der vermehrten Wärmeabgabe, sie sinkt aber in keinem Falle um die ganze abgegebene Wärmemenge, sondern nur um eine geringere Anzahl von Calorien. Die vermehrte Wärmeabgabe bewirkt demnach eine Steigerung der Wärmebildung, es erfolgt eine Regulirung der Wärmeproduction nach dem Wärmeverlust. Es steht diese Erscheinung in vollkommener Uebereinstimmung mit den Anschauungen über Wärmeregulirung, wie sie durch die Experimente von Liebermeister und der Pflüger'schen Schule begründet sind.

Demgemäss steigt durch nervöse Regulation die Wärmebildung im Organismus, wenn Antipyrin den Wärmeverlust erhöht, wie andererseits das Sinken der Wärmeproduction nach Chinin beim

1) Die Hauttemperatur im Fieber. Würzburger Verhandlungen. XXII. Bd. Nr. 1.

2) Das Verhalten der Blutgefässe im Fieber und bei Antipyrese. Zeitschr. f. klin. Med. XIV. Bd. S. 309.

3) Grundriss der Arzneimittellehre 2. Aufl. S. 110.

4) Calorimetrische Untersuchungen über die Wärmeproduction und Wärmeabgabe des Armes. Du Bois' Archiv. 1888. S. 1.

normalen Thiere durch eine Verminderung der Wärmeabgabe beantwortet wird.

Die Grösse des regulatorischen Ausschlages gestaltet sich in den einzelnen Versuchen nach Antipyrin verschieden — je nach dem Zustande des Regulationsmechanismus. Bei den normalen Versuchsthieren ist er am stärksten; hier bei intacter Regulation compensirt die secundäre Steigerung der Wärmebildung etwa die Hälfte des Wärmeverlustes, so dass die normale Kaninchentemperatur nur um wenige Zehntelgrade herabgesetzt wird. So erklärt sich auch ungezwungen die sonst schwer verständliche Erscheinung, dass die Körperwärme gesunder Menschen nur durch ganz ausserordentlich grosse Gaben jener Antipyretica erniedrigt werden kann, welche Fiebertemperaturen in weit kleineren Gaben herabsetzen; der gesunde Mensch reagirt eben auch anderen Veränderungen seiner Wärmeabgabe gegenüber noch weit energischer, als das als Stallthier degenerirte Kaninchen.

Die verminderte Wärmebildung nach Chinin wird bei normalen Thieren durch das dadurch bedingte Sinken der Wärmeabgabe gleichfalls zur Hälfte compensirt; bei gesteigerter Körpertemperatur bleibt hingegen die Wärmeabgabe fast unverändert.

Die durch Gehirnstich gesteigerte Körpertemperatur des Kaninchens wird auch durch Antipyrin weit stärker herabgesetzt, als die normale, und zwar aus doppeltem Grunde: erstens wird hier die vorher abnorm niedrige Wärmeabgabe in höherem Grade gesteigert als die normale, weil die Erweiterung der Hautgefässe durch Antipyrin auf eine vorhergehende Verengerung derselben durch den Gehirnstich folgt. Dann aber ist auch die regulatorische Steigerung der Wärmeproduction weit geringer als bei normalen Thieren. Es beweist dies in Uebereinstimmung mit den Untersuchungen Liebermeister's an fiebernden Menschen, sowie mit den Experimenten an septisch gemachten Thieren (Finkler[1]), v. Dubyansky und Naunyn[2])), dass die Regulation bei gesteigerter Körperwärme zwar erhalten, aber herabgesetzt ist und die Körpertemperatur demgemäss leichter beeinflussbar wird. Während der Temperatursteigerung nach Gehirnstich verhält sich die regulatorische Vermehrung der Wärmeproduction nach Antipyrin wieder verschieden in den einzelnen Stadien des Temperaturverlaufes; in dem absteigenden Schenkel seiner Curve,

1) Ueber das Fieber. Archiv f. die ges. Physiologie. XXIX. Bd. S. 89.

2) Beiträge zur Lehre von der fieberhaften Temperaturerhöhung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. I. Bd. S. 181.

wo die Körperwärme bereits die Tendenz zum Abfall zeigt, wie im Versuch Nr. 12, compensirt sie kaum 2 Proc. des Wärmeverlustes, so dass die Körpertemperatur fast um die ganze, dem Organismus entzogene Wärmemenge absinkt. So erzielen die Antipyretica ja auch beim fiebernden Menschen den stärksten Temperaturabfall, wenn ihre Wirkung mit dem voraussichtlichen Absinken der Temperatur zusammenfällt.

Eine gewisse Analogie in dem Verhalten der Wärmebildung nach Antipyrin und dem Wärmehaushalte im kalten Bade ist nicht zu verkennen. In beiden Fällen wird der gesteigerte Wärmeverlust in der Norm durch die regulatorische Steigerung der Wärmeproduction compensirt; einem übergrossen Wärmeverluste gegenüber oder bei herabgesetztem Regulirungsvermögen, z. B. bei Fiebernden, erweisen sich aber diese Regulirungsvorgänge als unzureichend.

Wenn demnach Liebermeister[1]) eine sogenannte antithermische Behandlung von der antipyretischen im engeren Sinne trennt, welch letztere die Aufgabe hat, die Wärmeproduction zu beschränken, so entspricht nur das Chinin dieser Forderung; die Antipyringruppe hingegen muss mit den Bädern zu den antithermischen Mitteln gerechnet werden.

Es liegt nahe, mit der gesteigerten Wärmebildung nach Anwendung der zur Gruppe des Antipyrin gehörigen Substanzen die ungünstigen Erfahrungen in Zusammenhang zu bringen, die man vielfach bei dem Versuche gemacht hat, Infectionskrankheiten unter der dauernden Einwirkung von Antipyrin oder Thallin bei niederen Temperaturen verlaufen zu lassen. Unverricht[2]) stellte eine Reihe derartiger Erfahrungen zusammen. v. Jaksch[3]) hob insbesondere hervor, dass durch lange andauernde Behandlung mit diesen Mitteln nach zahlreichen Erfahrungen die Reconvalescenz verlangsamt würde.

Zusammenfassung der durch calorimetrische Messung gewonnenen Resultate:

1. Durch 0,1—0,2 Chinin wird die Wärmeproduction des Kaninchens herabgesetzt. Die Verminderung beträgt bei normalen Thieren 8—18 Proc., bei durch Gehirnstich gesteigerter Körperwärme bis 40 Proc. Die Wärmeabgabe ist gleichzeitig vermindert.

2. Durch 0,5 Antipyrin wird die Wärmeabgabe des Kaninchens vermehrt. Die Steigerung beträgt bei normalen Kaninchen 10—20 Proc.,

1) Ueber die Behandlung des Fiebers. Gesammelte Abhandlungen. S. 365.

2) Kritische Bemerkungen zur Fieberlehre. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 37. 1888.

3) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin 1887.

bei durch Gehirnstich gesteigerter Körperwärme bis 55 Proc. Die Wärmeproduction ist hierbei gleichfalls vermehrt.

3. Fasst man diese Vermehrung der Wärmeproduction nach Antipyrin, sowie das Sinken der Wärmeabgabe nach Chinin als regulatorische Vorgänge auf, so wird es verständlich, dass diese Veränderungen bei normalen Thieren weit energischer auftreten, als bei gestörter Regulation nach dem Gehirnstich. Es erklärt sich dadurch die Thatsache, dass die Körperwärme gesunder Menschen und Thiere viel schwerer herabgesetzt wird, als die Fiebernder.

Die Ergebnisse des Thierexperiments erklären somit vom theoretischen Standpunkte aus die erfahrungsgemäss am Krankenbett erprobte Anwendung dieser Mittel. Dort, wo es gilt, überaus hohe Temperaturen möglichst schnell und möglichst sicher herabzudrücken, wendet man wohl nur einen Körper aus der Antipyringruppe an; der dringenden Indication gegenüber, übergrosse Wärmemengen aus dem Organismus zu entfernen, ist hier eine gleichzeitige Steigerung der Wärmebildung und somit der Verbrennungsvorgänge im Körper ohne jede Bedeutung. Für eine länger andauernde antpyretische Behandlung giebt man hingegen dem Chinin meist den Vorzug.

Die Versuche sind im hygienischen Institute zu Marburg ausgeführt. Es sei mir gestattet, Herrn Prof. Rubner, der mir in überaus freundlicher Weise seinen Rath und die Hülfsmittel des Instituts zur Verfügung stellte, auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Heidelberg, October 1890.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber Aloë.

Von

Hans Meyer.

Seit der Entdeckung des Aloins in der Barbadosaloë durch Thomas Smith sind über diesen Körper zahlreiche Untersuchungen gemacht worden, die indess weder in chemischer noch in pharmakologischer Richtung zu übereinstimmenden Resultaten geführt haben. Ergab sich zunächst zwar, dass unzweifelhaft nicht alle Aloësorten das gleiche Aloin liefern, so weichen doch über ein und dasselbe Aloin die Angaben der Autoren erheblich von einander ab, so dass eine Revision derselben wünschenswerth erschien.

Ich habe zunächst aus drei Aloësorten und zwar aus Aloë Barbados, Aloë Curaçao und Aloë hepatica Natal, sämmtlich von Gehe bezogen, die Aloine darstellen und untersuchen lassen. In Bezug auf die chemischen Eigenschaften dieser Körper verweise ich auf die Dissertation des Herrn Groenewold.[1]) Hier seien nur die Hauptresultate kurz angeführt.

Barbados- und Curaçao-Aloë liefern ein identisches Aloin, erstere anscheinend in geringerer Menge (ca. 10 Proc. Ausbeute) als letztere (ca. 16 Proc.). Dieses Aloin bildet blassgelbe nadelförmige Krystalle, die bei 147° schmelzen. Heisses Wasser oder Alkohol lösen es in sehr beträchtlicher Menge, Essigäther etwa zu 1/25 seines Gewichtes, Chloroform, Aether und Benzol nur in Spuren. Aus sehr zahlreichen übereinstimmenden Analysen und unter Berücksichtigung der Brom- und Acetylderivate ergab sich für Barbadosaloin als wahrscheinliche Formel $C_{16}H_{16}O_7$.[2])

---

1) Beiträge zur Kenntniss des Aloins der Barbados-, Curaçao- und Natal-Aloë. Marburg 1889; auch Archiv d. Pharm. 1890. Heft 3.

2) Die abweichenden Angaben der früheren Autoren erklären sich aus der grossen Schwierigkeit, das sehr hygroskopische und leicht zersetzliche Aloin vollkommen zu trocknen.

Es liefert mit Brom ein Tribromaloin $C_{16}H_{13}Br_3O_7$ und mit Essigsäureanhydrid zwei Derivate, nämlich ein in weissen harten Säulen krystallisirendes, bei 140° schmelzendes Hexaacetylaloin



$$C_{16}H_{10}(C_2H_3O)_6O_7$$

und ein in zarten weichen, gelblichen Nadeln anschiessendes, bei 92° schmelzendes Triacetylaloin $C_{16}H_{13}(C_2H_3O)_3O_7$.

Die Natal-Aloë — in der Preisliste von Gehe & Co. kurz als Aloë hepatica bezeichnet — liefert mit etwa 14 Proc. Ausbeute ein bei 210° unter Zersetzung schmelzendes Aloin, welches von Wasser selbst in der Hitze fast gar nicht aufgenommen wird; dagegen löst es sich in 70 Theilen siedenden Alkohols, in etwa 120 Theilen Essigäther, ferner sehr leicht und reichlich in Natronlauge, aus der es durch Säuren unverändert wieder abgeschieden werden kann.

Die Analysen des reinen Natal-Aloins haben zu der Formel $C_{24}H_{26}O_{10}$ geführt. Mit Essigsäureanhydrid liefert es bei 250—255° schmelzende, blendend weisse Krystalle von Pentacetylaloin



$$C_{24}H_{21}(C_2H_3O)_5O_{10}$$

Mit diesen Präparaten hat Herr G. Balster[1]) an sich und an mehreren Studirenden sowie auch an Thieren Versuche angestellt, über welche hier in Kürze berichtet werden soll.

Zum Zweck innerer Darreichung wurde die Substanz in Pillen mit Succ. Liquiritiae eingegeben. Zu subcutanen Injectionen erwies sich als geeignetestes Lösungsmittel das Formamid, welches bei gelindem Erwärmen sowohl Barbados- wie Natal-Aloin leicht und reichlich löst; starkes Erhitzen ist zur Vermeidung von Ammoniakbildung zu unterlassen. Diese Lösung reagirt neutral und ruft an der Injectionsstelle nur wenige Minuten anhaltendes, ziemlich lebhaftes Brennen hervor, ohne sonstige Reaction; bei Katzen und Hunden bewirken Injectionen von 1—2 ccm reinen Formamids gar keine bemerkbaren Erscheinungen.[2]) Vor jedem einzelnen beabsichtigten Versuch wurde Harn und Koth der Versuchsindividuen mehrere Tage lang beobachtet, und nur bei völlig normalem Verhalten derselben der Versuch angestellt.

Zum Nachweis des Aloins in den Excreten bedienten wir uns

---

1) Ueber die Wirkung des reinen Aloins aus der Barbados, Curaçao und Natal-Aloë. Diss. Marburg 1890; enthält auch die einschlägige Literatur.

2) Das Barbados-Aloin lässt sich auch in erwärmtem Wasser lösen, doch ist die Lösung leicht zersetzlich und bewirkt lang anhaltende Schmerzen, offenbar infolge rascher Ausscheidung von Aloinkrystallen; die allerdings viel haltbarere Lösung in Glycerin macht keine erhebliche Reizung, ist aber wegen ihrer Zähigkeit nicht immer bequem anwendbar.

der von Klunge angegebenen Cupraloinreaction und einer neuen Reaction mit Piperidin, die sich als ebenso empfindlich und charakteristisch erwiesen hatte, übrigens auch gleichzeitig zur Unterscheidung von Barbados- und Natal-Aloin dienen kann. Der erstere Nachweis beruht darauf, dass eine sehr verdünnte wässrige Aloinlösung durch eine Spur $CuSO_4$ intensiv gelb und dann nach Zusatz von einigen Kochsalzkrystallen und Erwärmen (oder Zufügen von Alkohol) roth gefärbt wird. Nach der zweiten Methode versetzt man Aloinlösung mit einem Tropfen Piperidin: Natal-Aloin wird dadurch violettroth gefärbt, war die Lösung concentrirt, so wird die Farbe nach kurzer Zeit tief blau; Barbados-Aloinlösung wird zunächst gelb gefärbt; säuert man nun die Lösung mit Essigsäure an und schüttelt mit Essigäther, so nimmt letzterer den gelben Farbstoff (unverändertes Aloin) auf, während die wässrige Lösung schön violettroth erscheint. Beide Reactionen treten bei Natal-Aloin noch ein in einer wässrigen Lösung von 0,001 Proc., bei Barbados-Aloin waren sie noch deutlich bei einem Gehalte von 0,01 Proc. Hunde- und Katzenharn, denen Aloin zugesetzt worden war, gaben beide Reactionen noch bei einem Gehalte von 0,02 Proc. Aloin. Aehnliche Resultate ergaben die Versuche mit Fäces. Zum Nachweis sehr geringer Mengen von Aloin in Harn und Koth nach innerer oder subcutaner Application des Mittels empfiehlt es sich, dieselben mit Essigäther auszuschütteln und mit diesem direct oder mit dem Verdunstungsrückstand die Reactionen anzustellen.

Als einfachstes und zweckmässigstes Verfahren wurde folgendes erprobt:

Nachweis im Harn. Man füllt ein Probirröhrchen zum vierten Theile mit dem zu untersuchenden Harn, fügt das gleiche Volumen Essigäther hinzu und schüttelt kräftig durch: sodann giesst man den oben schwimmenden Essigäther ab und kann nun mit ihm gleich die Piperidinreaction anstellen. Für die Reaction nach Klunge bringt man die Essigätherausschüttelung in ein Glasschälchen und lässt den Aether verdunsten. Der Rückstand wird mit einigen Tropfen Alkohol gelöst, mit destillirtem Wasser abgespült, und darauf die Reaction vorgenommen.

Nachweis im Koth. Man bringt eine Probe der zu untersuchenden Fäces in ein Reagensglas, übergiesst dieselbe mit Essigäther und schüttelt durch. Die Ausschüttelung wird alsdann filtrirt, und das Filtrat zu den Proben wie vorhin benutzt.

Da ausser dem Aloin auch die übrigen in den Fäces enthaltenen Farbstoffe in den Essigäther übergehen, so bekommt man bei der Reaction mit Piperidin nicht selten eine dicke Trübung, welche die rothe Farbe verdeckt. Man beseitigt diesen Uebelstand am besten dadurch, dass man der Probe etwas destillirtes Wasser zusetzt, welches man zuvor mit Essigsäure stark angesäuert hat. Bei Anwendung von Barbados-Aloin nimmt

der Essigäther dann die verunreinigenden, hauptsächlich gelbbraunen Farbstoffe auf, während die rosarothe Reactionsfarbe in die wässrige Lösung übergeht. Beim Natal-Aloin bleibt dagegen die rothe Farbe im Essigäther.

Auch bei der Reaction nach Klunge tritt regelmässig eine Trübung der Probe ein, die unter Umständen, namentlich bei einem geringen Gehalte an Aloin, die rothe Farbe ganz zu verdecken im Stande ist. Jedoch kann man in derselben Weise auch hierbei die verunreinigenden Farbstoffe durch Schütteln mit Essigäther leicht entfernen und so die charakteristische roth-violette Farbe ohne jede Beimengung erhalten.

Beachtenswerth ist ferner der Umstand, dass bei der Probe mit Piperidin die Rothfärbung zuweilen, z. B. bei sehr geringen Aloinmengen, nicht sofort eintritt, sondern erst nach längerem Stehen.

Zum Zweck der Gegenprobe wurden sämmtliche Reactionen auch mit normalen Fäces und normalem Harn, ferner mit den Excreten der Versuchsthiere zu einer Zeit, wo dieselben kein Aloin bekommen hatten, angestellt. Hierbei fielen sämmtliche Proben negativ aus.

Unsere Versuche haben nun zu folgenden Ergebnissen geführt: Barbados-Aloin (aus Barbados- oder aus Curaçao-Aloë) wirkt sowohl innerlich als auch subcutan applicirt sicher abführend. Die wirksame Dosis scheint in beiden Fällen annähernd die gleiche zu sein, was auf den Umstand zurückzuführen sein dürfte, dass das Aloin der Hauptmenge nach unter allen Umständen in den Darm gelangt und durch ihn den Organismus verlässt.

Nach interner Darreichung liess sich Aloin trotz der Feinheit der Reactionen nur ein einziges Mal im Harn in Spuren nachweisen, in allen anderen Fällen, sogar nach Einnahme von 0,4 und 0,5 g war es in der gesammten 24 stündigen Harnmenge nicht zu entdecken; entweder wird also Aloin nur in Spuren resorbirt oder das in den oberen Theilen des Digestionstractus resorbirte wird in den unteren Theil ausgeschieden. Nach subcutanen Injectionen fand sich Aloin stets reichlich im Darminhalt, im Harn dagegen nur in minimaler Menge: der Nachweis gelang nur unsicher und sehr schwach, fiel mitunter sogar ganz negativ aus. Das gilt indess nur von Menschen, Hunden und Katzen, bei welchen dementsprechend auch nicht Albuminurie nach Aloininjectionen beobachtet wurde. Bei Kaninchen, bei denen Aloin bekanntlich nicht abführend wirkt, fanden wir in Uebereinstimmung mit Kohn immer starke Nierenreizung, die zum Tode führte. Um zu sehen, ob etwa die stark alkalische Reaction des Kaninchenharns an der heftigen Reizwirkung des Aloins betheiligt sei, erhielt ein Kaninchen Milchnahrung, welcher einige Tropfen verdünnter Phosphorsäure zugesetzt waren; der Harn wurde am 2. Tage sauer, eine nun folgende Injection von 0,1 Aloin bewirkte indess wie bei anderen Thieren Albuminurie und Tod.

Die lange Dauer bis zum Eintritt der Wirkung bei beiden Applicationsmethoden macht es nicht unwahrscheinlich, dass nicht das Aloin direct, sondern ein im Darm allmählich sich bildendes Zer-

setzungsproduct desselben abführend wirke. Da das Aloin durch Alkalien sowie durch Metallsalze leicht angegriffen wird, so wurde versucht, durch Zusatz von kohlensaurem Kali oder von Eisenvitriol die Wirkung des Aloins zu verstärken oder zu beschleunigen: in einzelnen Fällen, namentlich bei Zusatz von Eisenvitriol, schien der erwartete Erfolg in der That einzutreten.[1]) Wie ich vermuthe, beruht auch die begünstigende Mitwirkung der Galle im Wesentlichen auf ihrem Gehalt an Seifen und Alkalien. Das Harz der Barbados-Aloë, d. h. der nach Gewinnung des Aloins verbleibende Rückstand erwies sich als ebenso kräftig abführend, wie reines Aloin; wennschon es immer noch beträchtliche Mengen von letzterem einschliesst, so muss mit Rücksicht auf die annähernd gleiche Wirkungsintensität doch auch dem Harze selbst eine drastische Wirkung zuerkannt werden.

Die Vorschrift der Ph. G., nach welcher nur die Aloë lucida (capensis) zugelassen wird, dürfte kaum noch zu billigen sein. Mit Ausnahme der jetzt im Handel nicht mehr vorkommenden Aloë caballina und der weiter unten zu besprechenden Natal-Aloë, die übrigens durch die Piperidinreaction sofort und mit völliger Sicherheit erkannt werden kann, sind die jetzt vorkommenden Sorten Leber-Aloë ebenso wirksam als die Aloë lucida (vgl. Pereira, Clarus, Treumann u. A.). In England wird auch bekanntlich die Barbados-Aloë vorgezogen.[2])

Von den Substitutionsproducten des Aloins wurden das Tribromaloin und das Triacetylaloin auf ihre Wirksamkeit geprüft.

Während ersteres viel schwächer abzuführen scheint, kommt dem Triacetylaloin eine ganz ebenso starke Wirkung zu, wie dem reinen Aloin; da das Präparat geschmacklos ist, sich auch bei langer Aufbewahrung nicht braun färbt und zersetzt wie Aloin, so dürfte es vielleicht für die praktische Anwendung geeignet sein.

---

1) Schon Christison behauptete, dass Aloë mit Ferr. sulfuricum doppelt so stark als ohne diesen Zusatz wirke, und auch nach Hufeland wird die Wirksamkeit der Aloë durch einen kleinen Zusatz von Eisen „ausserordentlich erhöht". Vermuthlich ist die Aufnahme der pil. Aloës c. ferro, resp. aloëticae ferratae in die Arzneibücher auf diese Angaben zurückzuführen.

2) In älterer Zeit scheinen allerdings öfters schlechte Sorten Leber-Aloë im Handel gewesen zu sein, worauf mehrfache Angaben hindeuten. So heisst es in der Pharmacologia Friderici Cartheuseri (1745) „Aloë Succotrina, quae optima censetur, et Hepatica . . . ." Aehnlich der betreffende Passus im Dispensatorium Bor. Brandenb. (1781), den ich der freundlichen Mittheilung des Herrn Hager verdanke: „Aloë Succotrina optima, purissima, splendens . . . . ., minus pura Hepatica et resinosior." — Die Aloë socotrina wurde schon im Anfang dieses Jahrhunderts durch die ganz ähnliche, aber viel billigere capensis lucida verdrängt.

Das Natal-Aloin ohne Zusatz ist bei Hunden und Katzen erst in verhältnissmässig grossen Dosen wirksam, dagegen zeigt es auch in kleinen Gaben eine sichere Abführwirkung, sobald man Alkalien zugesetzt hat. In diesem Falle scheint es fast das Barbados-Aloin an Wirksamkeit noch zu übertreffen. Auch die subcutanen Injectionen waren bei den Versuchsthieren stets von sicherem Erfolge, der zuweilen schneller eintrat, als bei Eingabe per os. Das Natal-Harz, welches nur geringe Spuren von Aloin enthält, wirkte ebenfalls, wenn auch erst in etwas grösseren Gaben, abführend.

Beim Menschen dagegen scheint das Natal-Aloin mit oder ohne Zusatz von Alkalien in der Regel unwirksam zu sein. Da dieser auffallende Unterschied zum Theil durch die verschiedene Ernährung bedingt sein konnte, indem die stärkeren Fäulnissvorgänge im Fleischfresserdarm die erforderliche chemische Veränderung des schwer angreifbaren Natal-Aloins vielleicht begünstigen, so wurden mehrere Versuche an Menschen gemacht, welche 6 Tage lang sich nur mit animalischer Kost (Fleisch, Eierspeisen, Käse) genährt hatten: in der That trat nun in allen Fällen abführende Wirkung ein.

Den Erfolg subcutaner Injectionen betreffend ergaben die wenigen an Menschen angestellten Versuche kein sicheres Resultat. —

Versuchsprotokolle.

I. Barbados-Aloin.

a) Versuche an Hunden. Nahrung: 500 g rohes Fleisch und einige Kartoffeln.

Nr.	Gewicht des Thieres in kg	Gabe	Bemerkungen
		intern	
1	9,09	0,1	Keine Wirkung.
2	9,09	0,2	Nach 20 Minuten (!) reichliche diarrhoische Entleerung. Darin kein Aloin nachweisbar. Keine weitere Wirkung.
3	12,6	0,2	Keine deutliche Wirkung.
4	9,09	0,1 + 0,1 K_2CO_3	Keine Wirkung.
5	9,09	0,2 + 0,1 K_2CO_3	Keine Wirkung.
6	9,09	0,3 + 0,15 K_2CO_3	Nach 35 Stunden mehrere Entleerungen weichen Koths.
7	12,6	0,3 + 0,15 K_2CO_3	Nach 52 Stunden reichliche breiige Fäces. Beide Reactionen positiv.

Nr.	Gewicht des Thieres in kg	Gabe	Bemerkungen
8	9,09	subcutan 0,1 in Wasser 1 : 20	Nach 40 Stunden breiige Kothentleerung (mit beiden Aloinreactionen), einige Stunden später noch mehrere flüssige Entleerungen. Im Harn der ersten 24 Stunden nur die Piperidinreaction positiv. Kein Eiweiss.

b) Versuche an Katzen. Nahrung: 300 g rohes Fleisch.

Nr.	Gewicht des Thieres in kg	Gabe	Bemerkungen
		intern	
9	4,15	0,1	Nach 7 Stunden geformte, im Verlauf der nächsten 10 Stunden mehrere dünnbreiige Fäces.
10	3,56	0,1	Nach 12 Stunden theils breiige, theils flüssige Entleerung.
11	3,48	0,1 + 0,05 K_2CO_3	Nach 8 Stunden geformte, in den nächsten Stunden mehrere flüssige Entleerungen.
12	4,15	0,05 + 0,05 K_2CO_3	Nach 10—12 Stunden geformte, dann dünnbreiige Fäces (aloinhaltig).
13	3,56	0,05 + 0,05 K_2CO_3	Wie im vorangehenden Versuch.
		subcutan	
14	4,15	0,05	Nach 8 Stunden mehrere theils festweiche, theils flüssige Entleerungen mit beiden Reactionen. Harn zeigt nur die Piperidinreaction. Kein Eiweiss.
15	3,56	0,05	Nach 7 Stunden reichliche dünnbreiige Entleerung. Reaction wie oben.

c) Versuche an Menschen. Nahrung: gemischte Kost.

Nr.	Bezeichnung	Gabe	Bemerkungen
		intern	
16	K.	0,1	Nach 22 Stunden weicher, nicht diarrhoischer Stuhl.
17	N.	0,1	Keine Wirkung.
18	B.	0,1	Nach 24 Stunden reichlicher breiiger Stuhl, in den folgenden 12 Stunden noch 2 breiige Stühle.
19	S.	0,2	Nach 12 Stunden flüssiger Stuhl. 4 Stunden lang ziemlich heftige Kolikschmerzen und Flatulenz, dann noch 3 mal dünnflüssige Entleerung.
20	K.	0,2	Nach 26 und 48 Stunden je ein breiiger Stuhl, eine 1/2 Stunde später noch ein flüssiger.
21	B.	0,2	Nach 14 Stunden reichlicher dünnbreiiger Stuhl, nach 2 Stunden ein zweiter. Anhaltend leichter Stuhldrang ohne Schmerzen.
22	M.	0,2	Nach 7 1/2 Stunden Kolik, reichliche flüssige Entleerung. Im Verlauf von 2 Stunden nochmals, worauf die Schmerzen aufhörten. Tenesmus bestand weiter.
23	N.	0,2	Keine merkliche Wirkung.
24	N.	0,3	Nach 30 Stunden festweicher Stuhl, 10 Stunden später reichliche breiige Entleerung.
25	S.	0,1 + 0,1 K_2CO_3	Nach 12 Stunden Kolikschmerzen, 2 Stunden später dünnbreiiger Stuhl; 7 Stunden später zweite, bald darauf dritte flüssige Entleerung.

Nr.	Bezeichnung	Gabe	Bemerkungen
		intern	
26	B.	0,1 + 0,1 K_2CO_3	Nach 20 Stunden breiiger Stuhl; 4 Stunden später ebenso; etwas Tenesmus.
27	K.	0,1 + 0,1 K_2CO_3	Nach 30 Stunden dünnbreiiger Stuhl; in den nächsten 9 Stunden 2 flüssige Entleerungen.
28	M.	0,1 + 0,1 K_2CO_3	Nach Kolik und lebhaftem Drang nach 13 und 20 Stunden je ein flüssiger Stuhl.
29	K.	0,2 + 0,2 K_2CO_3	Nach 26 Stunden festweicher, später noch ein dünner Stuhl.
30	N.	0,3 + 0,3 K_2CO_3	Nach 22 Stunden theils geformte, theils breiige Fäces.
		Aloë u. Ferr. sulfuric.	
31	F.	ana 0,1	Nach 6½ Stunden heftiger Drang, ½ Stunde später dünnbreiiger Stuhl. In den nächsten 16 Stunden noch 5 dünnflüssige Stühle; ab und zu heftige Kolik. 15 Tropfen Opiumtinctur; trotzdem nach 10—12 Stunden noch 2 breiige Entleerungen.
32	N.	ana 0,2	Kollern und Flatulenz, nach 48 Stunden breiiger Stuhl.
33	B.	ana 0,1	Nach 14 Stunden dickbreiiger, 8 Stunden später dünnbreiiger Stuhl, am nächsten Tage eine flüssige Entleerung.
34	S.	ana 0,15	Nach 11 Stunden dünnbreiiger Stuhl, leichte Kolikschmerzen und andauernder Drang. In den nächsten 6 Stunden noch 2 flüssige Entleerungen.
35	N.	ana 0,4	Nach vorausgehendem lebhaften Stuhldrang nach 22 Stunden reichliche breiig flüssige Entleerung.
		subcutan	Injection immer in den Vorderarm.
36	B.	ana 0,05	Nach 7 Stunden breiiger Stuhl, nach 12 Stunden desgleichen. Im Harn kein Eiweiss. Kein Aloin.
37	B.	ana 0,05	Nach 22 Stunden reichlicher dünnbreiiger Stuhl.
38	S.	ana 0,05	Nach 16 Stunden Kolik, dünnbreiiger Stuhl, 4 Stunden später ein flüssiger.

II. Barbados-Harz (mit Ferr. sulfuric. ana).

Versuche an Katzen.

Nr.	Gewicht	Gabe	Bemerkungen
		intern	
39	4,15	ana 0,05	Nach 8 Stunden und später mehrere breiig flüssige Entleerungen.
40	3,56	ana 0,1	Nach 9 Stunden reichliche breiige Fäces.

III. Tribromaloin.

Versuche an Menschen.

Nr.	Bezeichnung	Gabe	Bemerkungen
		intern	
41	S.	0,1	Keine Wirkung.
42	M.	0,1	Keine Wirkung.
43	B.	0,2	Nach 8 Stunden dickbreiiger Stuhl, 20 Stunden später ein dünnbreiiger.

Nr.	Bezeichnung	Gabe	Bemerkungen
44	K.	0,3	Nach 19 Stunden breiig flüssiger Stuhl.
45	N.	0,3	Nach 18 Stunden geformter, am nächsten Tage breiiger Stuhl.
46	B.	0,2	Keine Wirkung.
47	M.	0,2	Keine Wirkung.
48	K.	0,3	Keine Wirkung.
49	N.	0,3	Nach 14 Stunden dünnbreiiger Stuhl.

IV. Triacetylaloin.

Versuche an Menschen.

Nr.	Bezeichnung	Gabe	Bemerkungen
		intern	
50	F.	0,1	Nach 15 Stunden dünnbreiiger, später noch mehrere flüssige Stühle.
51	S.	0,1	Nach 16 Stunden dünnbreiiger, später noch 2 flüssige Stühle.
52	M.	0,2	Nach 18 Stunden 2 dünnbreiige Entleerungen.
53	B.	0,3	Nach 19 Stunden dünnbreiiger, kurz darauf 2 flüssige Stühle.
54	K.	0,3	Nach 28 Stunden breiiger Stuhl, 10 Stunden später desgleichen.

V. Natal-Aloin.

a) Versuche an Hunden.

Nr.	Bezeichnung	Gabe	Bemerkungen
		intern	
55	Hund II	0,5	Nach 22 Stunden reichliche breiige Entleerung, beide Aloinreactionen sehr stark. Im Harn kein Aloin.
56	„ I	0,2 + 0,2 MgO	Nach 26 Stunden mehrere breiige Kothentleerungen, die beide Aloinreactionen geben.
57	„ II	0,2 + 0,2 $FeSO_4$	Nach 30 Stunden breiige Entleerung (aloinhaltig).
		subcutan	
58	„ I	0,1	Nach 22 Stunden anfangs geformte, dann mehrere breiig flüssige Entleerungen, die beide Aloinreactionen geben. Im Harn Aloin und Eiweiss nachzuweisen. 3 Tage später ist der Harn eiweissfrei.

b) Versuche an Katzen.

Nr.	Bezeichnung	Gabe	Bemerkungen
		intern	
59	Katze I	0,1	Keine Wirkung.
60	„ I	0,4	Nach 10 Stunden anfangs geformte, dann breiige Fäces. Im Harn kein Aloin; in den Fäces reichlich.
61	„ II	0,05 + 0,05 K_2CO_3	Nach 12 Stunden mehrere dünnbreiig-flüssige Entleerungen.
62	„ II	0,1 + 0,1 K_2CO_3	Nach 8 Stunden mehrere breiige Entleerungen.
63	„ I	0,1 + 0,1 MgO	Nach 7 Stunden dünnbreiige Entleerung; beide Reactionen. Im Harn schwache Piperidinreaction. Später noch mehrere flüssige Kothentleerungen.

Nr.	Bezeichnung	Gabe	Bemerkungen
		subcutan	
64	Katze I	0,05	Nach 7 Stunden anfangs geformte, dann breiig flüssige Entleerung; beide Aloinreactionen. Harn eiweissfrei, giebt die Piperidinreaction. Nach 24 Stunden wieder flüssige Entleerung. Im Harn kein Aloin mehr nachzuweisen.
65	„ II	0,05	Nach 10 Stunden theils geformte, theils flüssige Entleerung, die beide Reactionen giebt. Im Harn nur die Piperidinreaction positiv. Kein Eiweiss.

c) Versuche an Menschen. Nahrung gemischt.

		intern	
66	S.	0,05	Keine Wirkung.
67	B.	0,05	„ „
68	B.	0,1	„ „
69	K.	0,1	„ „
70	M.	0,05 + 0,05 K_2CO_3	„ „
71	K.	0,05 + 0,05 K_2CO_3	„ „
72	F.	0,05 + 0,05 K_2CO_3	„ „
73	B.	0,05 + 0,05 K_2CO_3	Nach 38 Stunden Stuhl von etwas weicher Consistenz.
74	K.	0,1 + 0,1 K_2CO_3	Keine Wirkung.
75	B.	0,1 + 0,1 K_2CO_3	Nach 13 Stunden etwas breiige Entleerung.
76	K.	0,15 + 0,15 K_2CO_3	Nach 18 Stunden dickbreiiger Stuhl.
77	M.	0,05 + 0,05 MgO	Keine Wirkung.
78	S.	0,1 + 0,1 MgO	„ „
79	M.	0,1 + 0,1 MgO	„ „
80	S.	0,2 + 0,2 MgO	„ „
81	K.	0,3 + 0,3 MgO	„ „
82	F.	0,15 + 0,15 $FeSO_4$	„ „
			In den nächsten 5 Versuchen Nahrung seit 6 Tagen nur aus Fleisch, Eierspeisen, Käse bestehend.
83	M.	0,1 + 0,1 $FeSO_4$	Nach 23 Stunden anfangs harte, dann breiige Fäces.
84	S.	ana 0,2	Nach 7 Stunden dünnbreiiger Stuhl. Kollern im Leibe.
85	B.	ana 0,3	Nach 26 Stunden erst fester, dann dünnbreiiger Stuhl.
86	K.	ana 0,4	Nach 8 Stunden anfangs fester, dann breiiger Stuhl; am anderen Tage noch 2 flüssige Stühle. Im Harn kein Aloin.
87	N.	ana 0,5	Nach 24 Stunden erst steinharte, dann breiige Fäces. Harn aloinfrei.

Nr.	Bezeichnung	Gabe	Bemerkungen
		subcutan	
88	B.	0,05	Nach 6 Stunden leichter Stuhldrang, ½ Stunde später breiiger Stuhl, nach 14 Stunden noch ein dünnbreiiger. Harn zeigt 5½ Stunden nach der Injection beide Reactionen. Kein Eiweiss.
89	M.	0,05	Am anderen Tage dickbreiiger Stuhl. Im Harn 3½ Stunden nach der Injection Aloin durch die Piperidinreaction nachzuweisen.
90	B.	0,1	Keine Wirkung; nach 26 Stunden normaler Stuhl.

VI. Natal-Harz.

		intern	
91	Hund I	0,5	Nach 38 Stunden breiige Fäces; beide Reactionen. Harn normal.
92	„ II	0,8	Nach 20 Stunden reichliche, dickbreiige Entleerung.
93	„ II	0,2	Nach 14 Stunden reichliche Entleerung; Aloin darin nicht nachzuweisen.

XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Beitrag zur Toxikologie des Coffeïns.

Von

C. Binz.

In diesem Archiv IX. Bd. S. 31 veröffentlichte ich die Ergebnisse von Versuchen über die Wirkungen der Hauptbestandtheile des Kaffees, welche ich in Gemeinschaft mit Cand. med. J. Peretti angestellt hatte. Eins dieser Ergebnisse ist die durch das Coffeïn hervorgebrachte hohe Steigerung der Körperwärme, und ich nahm als Ursache davon an die heftige Erregung der motorischen Apparate, welche das Coffeïn von den Centren aus zu Stande bringe. Diese Erregung war bereits von früheren Beobachtern beschrieben und in gleichem Sinne gedeutet worden.

Gegen diese Auffassung hat Filehne Einsprache in folgenden Worten erhoben[1]):

„In einer Arbeit über die ‚Kaffeebestandtheile' theilt Binz Coffeïnversuche an Hunden mit und erwähnt dort ganz besonders die Steifigkeit der Musculatur; aber ihm gilt — wie ich glaube, nicht mit Recht — als Ursache dieser Rigidität der Muskeln ‚der chemische Reiz des Coffeïns auf die motorischen Centren der Medulla oder des Gehirns' — mit anderen Worten: Binz sieht in jener Rigidität einen durch centrale Innervation bedingten Tetanus. Ob diese Steifigkeit nicht aber nach Durchschneidung der betreffenden motorischen Nerven und nach Curarisirung auch zu Stande gekommen wäre, hat Binz weder erwiesen, noch festgestellt, und jedenfalls sind wir berechtigt, in der von ihm beschriebenen Muskelsteifigkeit eine der Wärme- und Todtenstarre gleichwerthige Erstarrung leichteren Grades zu vermuthen, welche einer Restitution fähig war. Die an die besprochene Thatsache von Binz angeschlossenen Erwägungen über den Causalnexus zwischen dieser Steifigkeit und der von ihm beobachteten Temperaturerhöhung der Hunde bleiben dagegen durchaus zu Recht bestehen, — da (analog der Todtenstarreentwicklung) auch nach Coffeïn die Erstarrung Wärme frei machen muss. Es dürften daher auch die

1) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1886, Physiol. Abth. S. 74.

Muskeln des Hundes vom Coffeïn in der Richtung einer Starreentwicklung beeinflusst werden."

Bereits in der eingangs citirten Abhandlung steht auf S. 35 der Versuch 3, welcher Aufklärung giebt über die von Filehne unterstellte Lücke. Ein kräftiges Kaninchen wurde mit zwei Gaben Coffeïn vergiftet, die mit Sicherheit zum Tetanus führen mussten. Nach Ablauf von 85 Minuten trat der Tod durch Herzlähmung ein, aber während der ganzen Zeit hatte sich keine Spur eines Krampfes oder einer Muskelstarre gezeigt, denn von Anfang an war die künstliche Athmung angestellt worden. Dementsprechend war auch keine Steigerung der Körperwärme entstanden, im Gegentheil ein Abfall von 0,5 eingetreten.

In der Dissertation von Peretti geht diesem Versuche auf S. 41 ein anderer beim Hunde voraus. Da er noch sonst nirgends publicirt ist und er das Verlangen von Filehne erfüllt, so gebe ich ihn hier wörtlich:

Ein Hund von 7710 g Gewicht, dessen Normaltemperatur am Tage vorher in derselben Zeit halbstündlich gemessen zwischen 38,8—38,5° schwankte, wurde 11 Uhr Morgens nach vorhergegangener Aetherisirung auf den Versuchstisch aufgebunden. Nachdem die Tracheotomie ausgeführt und die künstliche Respiration eingeleitet war, wurde das Thier mit Ausnahme des Kopfes ganz in Watte eingehüllt und nach und nach so viel Curarelösung eingespritzt, bis die Muskeln sämmtlich ganz erschlafft waren.

Zeit	Temp.	Bemerkungen
11 h 15 m	38,5	Der Hund hatte sich mittlerweile von der Aetherisirung wieder ganz erholt. Das Thermometer blieb fortwährend im Rectum liegen.
11 h 30 m	38,2	
11 h 45 m	38,0	
12 h — m	38,1	
12 h 15 m	37,9	
12 h 30 m	37,9	Der Hund ist ganz gelähmt.
12 h 45 m	37,2	Werden 0,5 Coffeïn in 20 ccm Aq. destill. an 2 Stellen subcutan injicirt.
1 h — m	36,7	Selbst bei sehr guter Bedeckung an allen Seiten sinkt die Temperatur fortwährend. Reflexthätigkeit der Augenlider aufgehoben. Keine Muskelstarre.
1 h 15 m	36,4	
1 h 30 m	36,0	
1 h 45 m	35,9	Noch 0,3 Coffeïn wie oben.
2 h — m	35,8	Tod ohne Zuckung.

Da der in diesem Archiv IX. Bd. S. 35 mitgetheilte Versuch 3 gezeigt hatte, dass die künstliche Athmung allein schon genügt, um die vom Coffeïn bewirkten Krämpfe unmöglich zu machen, schien es mir überflüssig, den Versuch mit Curare, der doch nicht ohne jene Ath-

mung angestellt werden konnte, ebenfalls zu publiciren, vorausgesetzt, dass der Versuch 3 gelesen würde. Die genannte Dissertation dagegen brauchte ausserhalb des Ortes ihres Entstehens nicht bekannt zu sein.

Auch das weitere Verlangen Filehne's ist in der Dissertation Peretti's bereits erfüllt. Auf S. 43 wird beschrieben, dass bei einem jungen Hunde der Ischiadicus und der Cruralis durchschnitten wurden und dieser Hund nun im Lauf von einer Stunde 0,35 Coffeïn subcutan bekommt. Es entsteht ein heftiger allgemeiner Krampf, worin das Thier bleibt. In diesem Krampf streckt sich auch das operirte Bein, und zwar wie der Verfasser annimmt, weil die kleinen Aeste, welche hoch her vom Cruralis die Muskeln des Oberschenkels versorgen, bei der heftigen Erregung genügten, um den Schenkel mitzustrecken. Es werde darum nöthig sein, den Versuch bei einem grösseren Thier in genauerer Weise zu wiederholen.

Aus zufälligen äusseren Gründen ist das damals unterblieben. Der Einwand Filehne's hat mich veranlasst, diesen Versuch erneut anstellen zu lassen. Das geschah durch den dermaligen studentischen Assistenten meines Instituts W. Heerlein, den Dr. J. Geppert dabei unterstützte. Hier der Verlauf:

Ein Kaninchen von 1500 g wird ätherisirt, sodann der N. ischiadicus, N. cruralis und der N. obturatorius durchtrennt. Nachdem das Thier sich vollkommen erholt hatte und auf den 3 Beinen umhergelaufen war, wird 11 h. 30 m. eine Einspritzung von 25 g 2 proc. Coffeïnlösung (also 0,5 g Coffeïn) subcutan gemacht. Bald nach der Einspritzung wird die Athmung deutlich beschleunigt, die Reizbarkeit gegen sensible Reize nimmt zu. Um 11 h. 40 m. tritt der erste Krampf auf, welchem noch mehrere andere nachfolgen, der stärkste 11 h. 45 m. Dieser Krampf dauert annähernd 40 Secunden. Die Krämpfe sind fast ausschliesslich klonischer Natur. Umfasst man mit Daumen und Zeigefinger während der Krämpfe die hinteren Muskeln des Oberschenkels, so fühlt man deutlich, wie die Musculatur der nicht durchschnittenen Seite in Zuckung verfällt, wohingegen die der anderen Seite schlaff bleibt. Der M. quadriceps der durchschnittenen Seite spannt sich deutlich tetanisch, so dass es schwer ist, das Bein zu beugen. Der Tod erfolgt 11 h. 55 m.

Die sofort vorgenommene Section ergab, dass vom N. cruralis der Ramus muscularis für den M. rectus femoris, welcher sich an der vorderen Seite des R. muscularis der A. circumflexa femoralis lateralis in dem genannten Muskel verästelt, sowie einige der lateralwärts abgegebenen Rami musculares der Mm. vastus medialis, cruralis, vastus lateralis nicht durchtrennt waren.[1])

Hierin ist die Erklärung für den tetanischen Krampf im Bereiche des M. quadriceps zu suchen.

1) W. Krause, Die Anatomie des Kaninchens. Leipzig 1868.

In einem zweiten Versuche wurde etwas anders verfahren.

Ein Kaninchen von 1600 g wurde ätherisirt 10 h. 20 m., sodann wurde der N. ischiadicus der rechten Seite durchtrennt und beiderseits die Haut über den hinteren Oberschenkelmuskeln abgezogen, so dass man die Finger direct auf die dort befindlichen Muskeln auflegen konnte. Nachdem das Thier sich vollständig erholt hatte, werden um 10 h. 55 m. 25 g 2 proc. Coffeïnlösung (also 0,5 g Coffeïn) unter die Rückenhaut eingespritzt. Die Athmung wird nach kurzer Zeit stärker. Um 11 h. 7 m. 30 s. treten die ersten Zuckungen auf. Die Musculatur an der Rückenseite des Oberschenkels ist links deutlich gespannt, rechts schlaff. Der zweite Krampf tritt 11 h. 13 m. 45 s. ein. Man sieht, dass die Zuckungen nur auf der undurchschnittenen Seite eintreten, ebenso fühlt man beim Auflegen der Finger, dass nur auf der undurchschnittenen Seite Krampf und Zuckungen sich bemerkbar machen. Um 11 h. 18 m. 45 s., sowie um 11 h. 20 m. treten nochmals zwei Krämpfe auf, bei welchen das Bild genau dasselbe ist, wie oben beschrieben. Um 11 h. 24 m. beginnt die Athmung schwächer zu werden, um 11 h. 27 m. tritt der Tod ein.

Auch diese beiden Versuche lassen keine andere Deutung zu als die, welche ich auf Grund des Versuches mit künstlicher Athmung, den Filehne einfach ignorirt hat, bereits gegeben habe.

Betreffs der Literatur über den ganzen Gegenstand verweise ich auf die Einleitung zu der eingangs citirten Abhandlung.

XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Zur Umwandlung des Bromoforms im Warmblüter.

Von

C. Binz.

„Ueber die Spaltung von Jod- und Bromverbindungen im thierischen Körper“ ist der Titel einer holländischen Doctorarbeit, welche 1886 S. Monnikendam[1]) in Amsterdam angefertigt hat. Sie ist, wie die Vorrede darlegt, auf Veranlassung und unter besonderer Mitwirkung von Stockvis in dessen Laboratorium entstanden, und das ist der Grund, weshalb ich auf sie eingehe. Ihr Inhalt wendet sich gegen fast alles das, was auf diesem Gebiete von Steinauer, L. Issersohn, Bill, Zeller, mir u. A. beigebracht worden ist, in hauptsächlich kritischer und theilweise experimenteller Darstellung, und zwar was den Werth unserer Versuche für die Lösung der Frage angeht, ausnahmslos verneinend.

Ich habe den Werth der gegnerischen Beweisführung vorläufig nur an einem Beispiel geprüft und veröffentliche mein Ergebniss, weil ich nicht weiss, ob ich sobald im Stande sein werde, auch auf die anderen einzugehen, und weil ein weiteres Schweigen als Zustimmung gedeutet werden dürfte. Das von mir herausgenommene Beispiel ist das Bromoform, welches Monnikendam ebenfalls in seine experimentelle Betrachtung gezogen hat. Auf S. 83 wird von ihm Folgendes (wörtlich übersetzt) mitgetheilt:

„Einem Kaninchen von 1650 g spritzten wir 1 ccm Bromoform subcutan ein; das Thier wird darnach sehr bald vollkommen anästhetisch und schien in tiefen, bezüglich ziemlich ruhigen Schlaf versunken. In diesem Zustande blieb es mit einer einzigen Zwischenpause den ganzen

1) Over splitsing van Jodium en Bromiumverbindingen in het dierlijk licham. Akademisch proefschrift. Amsterdam 1886. 86 Stn. 8°.

Tag der Beobachtung und wurde am folgenden Morgen todt in seinem Stalle gefunden. Während der Narkose glückte es uns nicht, durch Katheterisiren Harn aus der Blase zu bekommen. Bei der Section fanden wir dagegen die Blase gefüllt und konnten daraus 31 ccm Harn entnehmen. 25 ccm dieses sehr deutlich sauer reagirenden Harns enthielten nun, nach der früher beschriebenen Methode von Salkowski untersucht, keine Spur Brom an Alkali gebunden."

Ich bemerke hierzu, dass die ebengenannte Methode [1]) folgende ist:

Der Harn wird filtrirt, erwärmt, mit Salpetersäure bis zur leicht sauren Reaction versetzt und mit Silbernitrat gefällt. Der Niederschlag wird auf einem Faltenfilter gesammelt, mit heissem Wasser ausgewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Das Filter mit dem Niederschlag wird unter Zusatz von Kaliumchlorat und Soda verbrannt, die Schmelze in Wasser gelöst, die Lösung mit Salzsäure angesäuert, vorsichtig mit Chlorwasser versetzt und dann mit ein wenig Schwefelkohlenstoff geschüttelt. Er nimmt vorhandenes frei gewordenes Brom auf und färbt sich mit ihm orange.

Es musste sehr auffallend erscheinen, dass das Bromoform, welches schon im zerstreuten Tageslicht sein Brom theilweise abspaltet, das im Thierkörper nicht thun und damit sich dem Jodoform so ganz unähnlich erweisen sollte. War das richtig, so bildete es einen grundsätzlichen Einwand gegen die Annahme einer Spaltung der Substanzen dieser Gruppe im Organismus; war es nicht richtig, so liess es diejenigen Versuche als nicht fehlerfrei erscheinen, welche Anderer Fehler nachzuweisen unternommen hatten. Hier eine für unseren Zweck hinreichende Skizze meiner Versuchsreihe.

I.

Kaninchen von 1220 g bekommt um 11 h. 20 m. 0,5 ccm Bromoform subcutan. Rasch eintretende tiefe Narkose. Tod am Abend desselben Tages. Das Thier hatte durch das Sieb, auf dem es sass, Harn gelassen. Dieser mit dem in der Blase enthaltenen nach der Methode von Salkowski verarbeitet ergab kein Bromid.

II.

Zwei Kaninchen von etwas über 1000 und 1100 g bekamen 11 h. 20 m. je 0,25 ccm eingespritzt. Keine Narkose erkennbar. Um 4 h. 30 m. wurde die Gabe wiederholt. Tod am selben Abend. Der aufgefangene und der in der Blase gefundene Harn ergaben kein Bromid.

1) Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn. 1882. S. 275.

III.

Ein kräftiges Kaninchen wurde einige Stunden durch Vorhalten eines mit einigen Tropfen befeuchteten Tuches unter Zwischenpausen bromoformirt und jedesmal auf das Sieb über eine Schüssel gesetzt. Am folgenden Vormittag wurde es wieder so mehrmals betäubt, und am Nachmittag wurde der noch übrige Harn aus der Blase ausgedrückt und alles zusammen verarbeitet. Der Harn enthielt deutliche Spuren von Bromid.

IV.

Dasselbe Thier wurde am Vormittag des folgenden Tages 3 Stunden lang mit Unterbrechungen bromoformirt. Verbraucht wurden dabei 2 ccm Bromoform. Das Thier verendete am Abend. Im Harn deutliche Spuren von Bromid.

V.

Kaninchen von etwas über 1500 g bekam um 10 h. 30 m. Vormittags 0,1 ccm Bromoform subcutan; es folgten die Anfänge einer Narkose. Um 7 h. Abends ward die Gabe wiederholt. Am folgenden Morgen ist es tief narkotisirt. In dem gelassenen und dem ausgedrückten Harn kein Bromid. Das Thier verendet bald nachher.

VI.

Kaninchen von über 2300 g bekam am zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 0,05 Bromoform subcutan, am dritten 2 mal 0,05. Der gelassene Harn enthielt kein Bromid.

An den folgenden drei Tagen bekam es je 3 mal 0,05, ebenfalls subcutan. Das Thier wurde von dieser Gabe so angegriffen, dass eine Steigerung nicht anging; es kauerte stumpf am Boden, frass nicht und hatte Blut im Harn. Dieser, von den letzten drei Tagen gesammelt, wurde wie bisher behandelt, nur mit dem Unterschied, dass die Fällung durch Silber in dem salpetersauren Harn ohne vorheriges Kochen geschah, und dass ferner natürlich das gerinnende Eiweiss zur Abscheidung kam. Er enthielt so viel Bromid, dass die Lösung der Schmelze beim Zusatz des Chlorwassers sofort dunkelgelb und zugesetzter Schwefelkohlenstoff rothbraun wurde.

Das kräftige Thier hatte in 6 Tagen nur 0,6 Bromoform subcutan bekommen. Es erholte sich bald.

Der Harn wurde jedesmal mit der Silberlösung versetzt, ehe er in Fäulniss übergegangen war.

Aus diesen Versuchen folgt, dass in Bezug auf den einen Punkt das Bromoform ganz dem Jodoform sich gleich verhält, welches ebenfalls zum Theil als Jodid im Harn erscheint. Da das Jodoform jedoch in grösserer Gabe beigebracht werden kann und da das Jod eine empfindlichere Erkennungsreaction besitzt, ist es im Harn schon auf Zusatz von Kleister und Chlorwasser ohne die beim Bromoform nothwendigen Vorbereitungen leicht darzuthun.

Der Gedanke lag nahe, das vorhandene Bromid auch quantitativ zu suchen, allein die Unsicherheit[1]), kleine Mengen neben grossen Mengen Chlorid zu bestimmen, liess mich davon abstehen. Die Versuchsfehler wären wahrscheinlich grösser geworden als die vorhandene Menge Bromid. Zudem kommt es bei unserem Theil der Frage nicht darauf an, wie viel Bromid vorhanden war, sondern dass es überhaupt vorhanden war.

Beim Vergleichen meiner Versuche mit dem von Stockvis und Monnikendam wird man leicht des letzteren Fehlerquelle erkennen. Als ich in der gleichen Weise verfuhr, war auch mein Ergebniss ein negatives; liess ich dagegen dem Brom die nöthige Zeit zur Aufnahme und Ausscheidung, so fand ich es im Harn.

Monnikendam selbst hat uns einen schätzbaren Beitrag betreffs der Langsamkeit des Ausscheidens von Bromnatrium geliefert. Am 17. und 18. October nahm er im Ganzen 12 g in 300 g Wasser (nebenbei bemerkt, mit dem Erfolg von Schläfrigkeit und Trägheit), und noch am 31. October, also 13 Tage nachher, fand er „deutlich" Brom in seinem Harn. Ferner, 0,5 g Bromlithium nahm er aufgelöst in 200 g Wasser; erst 6½ Stunden nachher fand er das Brom in dem Nierensecret wieder. Beides geschah an einem gesunden Menschen. Ich brauche den Unterschied zwischen ihm und dem durch den Cubikcentimeter Bromoform rasch und energisch collabirten Kaninchen nur anzudeuten, wo Athmung und Herzschlag kaum mehr fühlbar geworden sind, und die Körperwärme binnen 3 Stunden um 6—7° fällt. Und jene späte und langsame Ausscheidung war die eines leicht löslichen fertigen Bromsalzes, während das in Wasser unlösliche, mit einem hohen Siedepunkt (145°) versehene Bromoform doch erst aufgenommen und theilweise in Bromwasserstoffsäure und Bromid verwandelt werden musste, ehe es von den Geweben wieder abgegeben und ausgeschieden wurde.

Es bleibt noch der mögliche Einwand übrig, jene Ausfällung des Broms aus dem salpetersauren Harn durch Silberlösung müsse nicht unbedingt auf Bromide bezogen werden, sondern könne auch von unbekannten organischen Verbindungen abhängen, welche ebenso reagirten. Die Amsterdamer Abhandlung erhebt diesen Einwand nicht, sondern erkennt die Methode als berechtigt an, und meines Wissens hat auch sonst Niemand ihn erhoben und einen Beweis dafür erbracht.

Die Schlusssätze von Monnikendam's Abhandlung wenden sich an mich „als een der meest besliste voorstanders van de split-

1) Fresenius, Quantitative Analyse. 1875. I. Bd. S. 655.

singstheorie", wie es vorher auf S. 12 heisst. Ich gedenke allerdings auch ferner noch der Ueberzeugung zu bleiben, dass im Chloroform die 89,1 Proc. Chlor, im Bromoform die 94,8 Proc. Brom und im Jodoform die 96,7 Proc. Jod pharmakologisch die Hauptsache sind, und dass der Kohlenwasserstoff nur der Träger der Elemente ist, welcher ihre Einfuhr in den Organismus vermittelt. Bisher ist mir in der Opposition gegen diese Anschauung und was mit ihr zusammenhängt, kein mich bekehrendes Argument und noch weniger ein Versuch solcher Art bekannt geworden, während ich in meinen Versuchen über das Hydroxylamin [1]) eine neue Stütze dafür erblicken darf. Allein, ich habe nirgendwo behauptet, es seien abschliessende Beweise (afdoende bewijzen) schon vorhanden, eine Behauptung, welche die Schlussworte Monnikendam's irrthümlich unterstellen lassen.

1) Archiv f. pathol. Anat. u. s. w. 1889. CXIII. Bd. S. 1 und daselbst. 1890. CXVII. Bd. S. 121.

XV.

Ueber das Vorkommen von Methylmercaptan im menschlichen Harn nach Spargelgenuss.

Von

M. Nencki.

Seitdem ich gemeinschaftlich mit N. Sieber[1]) das Methylmercaptan bei der anaërobiotischen Gährung des Eiweisses aufgefunden habe, sind wir wiederholt diesem Gase[2]) bei unseren Untersuchungen begegnet. Aus Eiweiss wird Methylmercaptan durch die Spaltpilze nicht allein bei Luftausschluss, sondern auch bei Luftzutritt gebildet. Es entsteht auch aus Leim[3]) und ist ein Bestandtheil der menschlichen Dickdarmgase.[4]) Herr Dr. Macfadyen hat es unter den flüchtigen Bestandtheilen des reifen Camembertkäses nachgewiesen. Gleich dem Indol oder Phenol ist Methylmercaptan ein constantes Product der Eiweissfäulniss und fortgesetzte Untersuchungen werden vielleicht auch andere dabei auftretende schwefelhaltige Producte aufdecken. Natürlich ist die Menge dieses Gases bei der Gährung eiweisshaltiger Stoffe nur gering, doch gestattet unser Verfahren selbst einige Milligramme davon nachzuweisen. Hat man wenig Methylmercaptan zu erwarten, so ist es zweckmässig nur etwa 30 ccm der 3 proc. Cyanquecksilberlösung zu verwenden. Der erhaltene und gut ausgewaschene Niederschlag des Quecksilbersalzes wird noch feucht mit wenig Salzsäure aus einem Reagensröhrchen destillirt und die entweichenden Dämpfe in einige Cubikcentimeter frisch bereiteter 3 proc. Bleizuckerlösung geleitet. Sobald die Flüssigkeit siedet, geht das

1) Wiener Monatshefte für Chemie. 1889. Maiheft.

2) Reines, nach der Vorschrift von Peter Klason (Berl. chem. Ber. 1887. S. 3407) dargestelltes Methylmercaptan siedet schon bei 5,8° bei 752 mm Barometerstand und ist somit bei gewöhnlicher Temperatur ein Gas. In einem kürzlich erschienenen Leitfaden für die Darstellung chemischer Präparate von Dr. Hugo Amsel (Stuttgart 1891) citirt der Verf. S. 67 die Arbeit Klason's, sagt aber dabei: Methylmercaptan ist eine Flüssigkeit, welche bei 20° siedet.

3) Wiener Monatshefte für Chemie. 1889. Octoberheft.

4) Ebenda.

Methylmercaptan über und bildet, selbst wenn es nur in Spuren vorhanden ist, an dem Zuleitungsröhrchen, da wo es in die Bleilösung taucht, einen hellgelben, krystallinischen Beschlag. Gleichzeitig wird der charakteristische Geruch des Gases wahrnehmbar. Es ist rathsam, das Erhitzen nicht zu lange fortzusetzen, da später auch Salzsäure übergeht und das Bleimercaptid mit Chlorblei vermischt wird. Bei dem Versuche das $(CH_3S)_2Hg$ statt durch Salzsäure durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure zu zersetzen, verflüchtigte sich das Methylmercaptan nicht.

Einen dem charakteristischen des Methylmercaptans ähnlichen Geruch hat auch der menschliche Harn nach Genuss der Spargelsprösslinge, welcher Umstand mich veranlasste, mittelst unserer Methode einen früheren Versuch von Hilger[1]) zu wiederholen. Hilger destillirte seinen Harn, nachdem er 3 Tage hindurch nur Spargelsprösslinge genossen, mit Fett oder Essig und Oel zubereitet, nebst wenig Brod. Das Destillat reagirte stark alkalisch und zeigte den charakteristischen Geruch des Spargelurins im höchsten Grade. Trotzdem gelang es ihm nicht durch wiederholte Fractionirung einen bestimmten Körper zu isoliren. Auf meine Bitte haben sich vier im Laboratorium arbeitende Herren bereit erklärt, statt ihrer Mittagsmahlzeit um 12 Uhr nur Spargel mit Butter, und zwar in der beträchtlichen Menge von 7 Kilo zu essen. Als Getränk wurde daneben Thee eingenommen. Der bis 8 Uhr Abends gelassene Harn wurde mit 10 g Oxalsäure angesäuert und auf dem Sandbade destillirt, wobei die entweichenden Gase ein Waschfläschchen mit 3 proc. Cyanquecksilberlösung passirten. Sobald der Harn zu sieden begann, trübte sich die Quecksilberlösung und nach einiger Zeit entstand in derselben in geringer Menge ein gelbgrünlicher Niederschlag. Die die Trübung bewirkenden flüchtigen Producte, die nicht den reinen Geruch des Methylmercaptans, sondern auch einen lauchartigen besassen, entweichen gleich bei Beginn der Destillation, und als in der ersten Vorlage etwa 50 ccm des Destillates übergingen, vermehrte sich der Niederschlag in der Quecksilberlösung nicht mehr. Da die Menge des Quecksilberniederschlags für die weitere Verarbeitung mir zu gering schien, so wurde der Versuch 3 Tage später, jedoch nur mit 5 Kilo Spargel wiederholt. Der Quecksilberniederschlag von beiden Versuchen wurde jetzt abfiltrirt, ausgewaschen und mit etwa 4 ccm 5 proc. Salzsäure aus einem Reagensröhrchen destillirt. Das jetzt beim Aufkochen übergehende Gas hatte den reinen

1) Ann. Chem. Pharm. CLXXI. Bd. S. 208.

Geruch des Methylmercaptans und es entstand in der Bleilösung, sowohl an den Wänden des Zuleitungsröhrchens, wie auch am Boden ein gelber Niederschlag, der unter dem Mikroskope betrachtet, krystallinisch war. Für weitere Reactionen reichte die Menge des erhaltenen Bleisalzes nicht aus. Die angeführten Thatsachen genügen aber, um mit grösster Wahrscheinlichkeit das Methylmercaptan als die Ursache des eigenthümlichen Geruchs des Spargelurins anzusehen. Möglicherweise finden sich daneben noch Spuren anderer, schwefelhaltiger Producte. Es wird nun von Interesse sein, nach der Muttersubstanz des Methylmercaptans in den Spargelsprösslingen zu suchen. Mein verehrter Freund, Dr. O. Loew in München, dem ich über diesen Befund schrieb, theilte mir in seiner Antwort eine von ihm gemachte und hierauf bezügliche interessante Beobachtung mit, die ich nach eingeholter Erlaubniss aus seinem Briefe hier citire: „Seit längerer Zeit mit dem Studium der Wirkungen des Platinmohrs beschäftigt, hatte ich einmal versucht, ob Sulfate bei Gegenwart von Zucker durch Wirkung des Platinmohrs nicht zur Reduction gebracht werden könnten. Da damals ein positives Resultat nicht erhalten wurde, versuchte ich Asparagin und Sulfate und war nicht wenig erstaunt, als ich schon nach $^1/_2$ Stunde Digestion mit Platinmohr im Sulfate eine schöne Rhodanreaction mit $FeCl_3$ erhielt. Die Reaction war nicht zu verwechseln mit der durch Acetate oder Formiate hervorgebrachten; denn sie war gegen verdünnte HCl beständig und hatte dieselbe Nuance wie Rhodanreaction bei 1:200—300 Verdünnung von CNSK.“

„Vor Kurzem nun wollte ich diese Reaction näher studiren, wo möglich eine quantitative Bestimmung machen und das Product isoliren. Zunächst aber galt es, Controlversuche zu machen und da war ich nun nicht wenig erstaunt, als ich sah, dass Asparagin allein mit Platinmohr behandelt dieselbe Reaction giebt. Da aber das Asparagin frei von Sulfaten war, musste es somit einen organischen S-haltigen Körper enthalten und in der That wurde nach Verbrennen mit Soda und Salpeter ein, wenn auch geringer Niederschlag mit $BaCl_2$ erhalten. Ich schätze die Menge des $BaSO_4$ auf höchstens 0,1 Proc. des Asparagins. Asparaginsaures Natron aus demselben Asparagin dargestellt, gab bei Behandlung mit Platinmohr die Reaction mit $FeCl_3$ nicht.“

„Es scheint mir nun die Folgerung gerechtfertigt, dass beim Eiweisszerfall bei der Keimung (das Asparagin wird aus Lupinenkeimlingen dargestellt) nicht aller Schwefel in Sulfate verwandelt wird, sondern ein Theil in Form einer einfach constituirten organi-

schen S-Verbindung abgespalten wird, aus der sich leicht bei Oxydation die Rhodangruppe bildet — und vielleicht bei Reduction durch Spaltpilze das Methylmercaptan." [1])

Der Gedanke liegt nahe, dass ähnliche Vorgänge im Thierkörper, wo Rhodansalze im Speichel und Harn nachgewiesen wurden, stattfinden. Der von uns verarbeitete Harn nach Spargelgenuss gab direct geprüft keine Rhodanreaction; doch wird es nöthig sein, bei Wiederholung des Experimentes die Schwefelsäuren und den nicht oxydirten Schwefel im Harn zu berücksichtigen.

Bern, im November 1890.

---

1) Inzwischen veröffentlicht O. Loew (Berl. chem. Ber. XXIII. Bd. S. 3125) die Beobachtung, dass oxymethylsulfonsaures Natron in alkalischer Lösung mit Platinmohr erwärmt, zu Schwefelnatrium reducirt wird, wobei ein lauchartiger Geruch, wahrscheinlich von Spuren des $(CH_2S)_3$ herrührend, auftritt. Vermehrt man bei diesem Versuche die Menge des Platinmohrs und des sulfonsauren Salzes, so erinnert der auftretende Geruch auf das Deutlichste an faulende Eiweissstoffe und es liegt nahe, zu vermuthen, dass hier eine Spur Methylmercaptan gebildet wird.

XVI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

25. Zur Lehre von der Wirkung der Salze.

Sechste Mittheilung.

Die Betheiligung gelöster Stoffe an Quellungsvorgängen.

Von

Franz Hofmeister.

1. Zur Versuchsanordnung.

Während die zuletzt mitgetheilten Versuche über den Quellungsvorgang [1]) vorzugsweise die Aufgabe hatten, den zeitlichen Verlauf der Wasseraufnahme seitens quellender Körper bei Einbringen derselben in reines Wasser klarzustellen, so sollten die nachstehend vorzuführenden Untersuchungen darüber Aufklärung bringen, inwiefern sich der gesammte Quellungsvorgang ändert, wenn als Quellungsflüssigkeit nicht Wasser, sondern, wie dies den lebenden Zellen gegenüber in der Regel der Fall ist, eine Lösung von chemisch wenig differenten Stoffen, in erster Linie eine Salzlösung, dient.

Ich habe die betreffenden Versuche zumeist an Leimplatten ausgeführt, nur einen kleineren Theil mit Thierblase. Ich wählte Gelatine, weil diese einerseits ein chemisch und mechanisch genügend homogenes Material darstellt, und doch andererseits den im Thierkörper als wichtigste Vermittler von Quellungsvorgängen dienenden Proteinstoffen chemisch und physiologisch viel näher steht, als z. B. die zu Quellungsversuchen in mancher Richtung geeignetere Agargallerte. In der nachfolgenden Darstellung habe ich zunächst stets die Versuche an Gelatine im Auge.

Da dünne gequollene Leimplatten durch ihre Zerreisslichkeit ein Handhaben unmöglich machen, wurden dickere Leimscheiben verwendet, was einige Abweichungen gegenüber dem in früheren Untersuchungen benutzten Verfahren zur Folge hatte. Da dicke Leimplatten beim Einbringen in Wasser das Quellungsmaximum nicht in wenigen Stunden oder auch Tagen erreichen und während des Ver-

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVII. Bd. S. 395.

weilens in Salzlösungen leicht der Fäulniss verfallen, so musste nach mancherlei unangenehmen Erfahrungen auf die Bestimmung des Quellungsmaximums verzichtet werden.

Die Herstellung der Leimplatten geschah in der Art, dass eine concentrirte salzarme Leimlösung auf eine genau horizontal gestellte Spiegelglasplatte in eine aus gebogenen Glasstäben gebildete Umrahmung gegossen wurde, worauf aus der erstarrten und abgelösten Leimplatte mittelst Locheisens genau gleich grosse Scheiben herausgeschlagen wurden. Dieselben kamen zunächst sämmtlich in eine grosse feuchte Kammer, woraus sie ohne Zeitverlust nacheinander behufs Wägung und Einbringen in die bereitstehende Lösung entnommen wurden. Sie hatten ein annähernd gleiches Gewicht. An einer Anzahl solcher Scheiben wurde der Gehalt an Asche und an Wasser durch Trocknen bei 100° bestimmt. Die gefundenen Werthe wurden als für alle Scheiben der gleichen Darstellung gültig angesehen.

Die in die Lösungen eingebrachten Scheiben wurden am nächsten, dritten, manchmal auch noch einem späteren Tag zur gleichen Stunde herausgenommen und nach dem sorgfältigen, aber sehr vorsichtigen Abtrocknen mit Filterpapier gewogen. Die Wägung geschah stets in verschliessbaren Glasdosen. Sollte die Menge des etwa aufgenommenen Salzes bestimmt werden, so wurde die betreffende Leimplatte erst getrocknet, dann vorsichtig verkohlt, die Kohle erst ausgelaugt und dann völlig verascht. In dem Waschwasser und der Asche wurde dann die Bestimmung in der von der Natur des betreffenden Salzes gebotenen Weise zu Ende geführt. Dabei kam die Verwendung von dickeren Scheiben der Gewinnung zuverlässiger Zahlen insofern zu Statten, als der nicht zu controlirende Fehler, welcher durch ungleiches Abtrocknen der Scheibenoberfläche infolge des Anhaftens von Salzlösung entsteht und namentlich bei hohen Concentrationen ins Gewicht fällt, relativ um so kleiner ausfällt, je kleiner die Oberfläche im Verhältniss zum Volumen ist.

2. Gewichtszunahme von Leimscheiben beim Quellen in Normallösungen.

Die hierhergehörigen Versuche sollten eine orientirende Uebersicht über das Verhalten des Leims gegen verschiedene Salze und verschiedene Concentrationen derselben ermöglichen. Je nach der gewählten Concentration musste die Auswahl der verwendeten Salze verschieden ausfallen, da dieselben sehr ungleiche Löslichkeit besitzen.

Als Normallösungen (oder Vielfaches von solchen) sind hier abweichend von dem Sprachgebrauch der Analytiker solche verstanden,

welche das in Grammen ausgedrückte Moleculargewicht in 1000 g Wasser enthalten.[1])

In den nachfolgenden Tabellen geben die Zahlen das Gewicht der in der Leimscheibe enthaltenen Lösung als Vielfaches des Trockengewichts wieder.

A. Vierfach-Normallösungen.

Gewicht der Leimscheiben circa 3 g.[2]) Trockengewicht = 18,45 Proc. des Feuchtgewichts. Asche = 0,05 Proc. Wassergehalt der Leimscheiben vor Beginn des Quellungsversuchs als Vielfaches des Trockengewichts ausgedrückt: 4,42.

Angewandte Lösung	Auf einen Theil Trockensubstanz kommen an Lösung				
	nach 2 × 24 Stunden	nach 3 × 24 Stunden	nach 7 × 24 Stunden	nach 11 × 24 Stunden	nach 25 × 24 Stunden
	Theile	Theile	Theile	Theile	Theile
Natriumacetat	2,69	2,76	2,99	3,07	3,25
Wasser	6,39	6,74	8,13	9,37	Fäulniss eingetr.
					Theile
Chlorkalium	6,89	7,49	9,25	10,05	11,86
Chlornatrium	6,82	7,49	9,82	10,81	13,07
Chlorammonium	9,39	10,33	12,83	14,01	16,47

Versuche mit entsprechenden Lösungen von Chlorlithium, Chlormagnesium, Chlorcalcium, Bromnatrium, Natriumnitrat, Natriumchlorat scheiterten an dem Umstand, dass die Leimscheiben darin nach 24 Stunden ganz oder zum Theil zerflossen.

B. Zweifach-Normallösungen.

Leimplatten von geringerem Durchmesser und dünner als in A; nur circa 0,35 g schwer. Trockengewicht 15,70 Proc., Asche 0,05 Proc. Auf einen Theil trockenen Leims kommen ursprünglich 5,39 Theile Wasser.

Angewandte Lösung	Auf ein. Theil trockenen Leims kommen nach 4 × 24 Std. an Lösung
Alkohol	8,70 Theile
Traubenzucker	9,29 „
Natriumacetat	9,83 „
Rohrzucker	10,77 „
Wasser	12,12 „
Chlorammonium	15,95 „
Chlorkalium	18,84 „
Chlornatrium	22,19 „

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXV. Bd. S. 12.

2) Die in diesem Versuch verwendeten Leimscheiben waren kreisrund, hatten 2,3 cm im Durchmesser und eine Höhe von 0,8—0,9 cm.

Versuche mit entsprechend concentrirten Lösungen von Chlorlithium, Chlorcalcium, Chlormagnesium, Bromnatrium, Natriumnitrat, Natriumchlorat und Harnstoff konnten nicht zu Ende geführt werden, weil die Leimplatten darin in den ersten 24 Stunden entweder zerflossen oder so weich und brüchig wurden, dass an eine Abtrocknung derselben behufs Wägung oder sonstige Handhabung nicht zu denken war.

C. Normallösungen.

Leimplatten nahe an 0,65 g schwer. Trockengewicht 22,50 Proc., Aschengehalt 0,045 Proc. des Feuchtgewichts. Auf einen Theil trockenen Leims kommen sonach ursprünglich 3,45 Theile Wasser.

Angewandte Lösung	Auf ein. Theil trockenen Leims kommen nach 24 st. Quellen an Lösung
Wasser	7,06 Theile
Chlornatrium	8,99 =
Natriumchlorat	14,09 =
Natriumnitrat	16,80 =
Bromnatrium	17,28 =

D. Halb-Normallösungen.

Leimplatten nahe bei 0,65 g schwer. Trockengewicht 27,90 Proc., Asche 0,53 Proc. Auf einen Theil trockenen Leims kommen ursprünglich 2,6343 Wasser.

Angewandte Lösung	Auf ein. Theil trock. Leims kommen an Flüssigkeit	
	nach 24 Stunden	nach 48 Stunden
Natriumsulfat	6,25 Theile	6,59 Theile
Natriumtartrat	6,30 =	6,75 =
Natriumcitrat	6,37 =	6,90 =
Natriumacetat	7,35 =	7,87 =
Chlornatrium	8,16 =	8,80 =
Chlorammonium	8,34 =	9,30 =

Aus den mitgetheilten Versuchen lässt sich Nachstehendes entnehmen:

1. In Betreff des zeitlichen Verlaufs der Quellung zeigt Versuchsreihe A, dass die Gewichtszunahme in Salzlösungen, soweit eine solche überhaupt eintritt, in den ersten Tagen eine sehr bedeutende ist, dann mit der Dauer des Versuchs abnimmt, so dass der durchschnittliche tägliche Zuwachs immer kleiner wird. Doch dürfte derselbe auch am Ende der einzelnen Versuchsreihen noch nicht Null geworden sein, somit auch die Quellung hier noch nicht ihr Maximum erreicht haben.

Geht man von dem ursprünglichen Wassergehalt der Leimscheiben (4,42 Theile Wasser auf 1 Theil Leim) aus, so ergiebt sich als mittlerer täglicher Zuwachs für 1 Theil Leim:

bei	für die ersten 2 Tage	den 3. Tag	den 4.—7. Tag	den 8.—11. Tag	den 12.—25. Tag
Wasser	0,99	0,35	0,35	0,31	—
Chlorkalium	1,24	0,60	0,44	0,20	0,13
Chlornatrium	1,20	0,67	0,58	0,25	0,16
Chlorammonium	2,48	0,94	0,63	0,29	0,18

Trägt man die Zahlen der Versuchsreihe A, und zwar die Zeiten als Abscissen, die Gewichte der in den Leimscheiben enthaltenen Lösung als Ordinaten in ein rechtwinkliges Coordinatensystem ein, so erhält man Curven, welche erst rasch, dann immer langsamer aufsteigen. Für die Quellung in reinem Wasser dürfte das in der vorhergehenden Arbeit erörterte Gesetz Gültigkeit haben, nur mit den Abweichungen, welche sich bei dickeren Leimplatten aus der ungleichen Wasseraufnahme der oberflächlichen und der tieferen Schichten ergeben. Aber auch die Quellung in Salzlösungen ergiebt ähnliche Curven, deren Beurtheilung jedoch dadurch unsicher gemacht wird, dass vorläufig nicht feststeht, in welchem Maasse an der gefundenen Gewichtszunahme die Einlagerung von Salz mitbetheiligt ist.

2. Die Gewichtszunahme hängt von der Art des Salzes ab. Auch wenn die Lösungen die gleiche Anzahl Molekeln auf 1000 Theile Wasser enthalten, gehen die Quellungsresultate sehr bedeutend, bis um das 5fache, auseinander. Eine Ursache dieser Verschiedenheiten liegt in dem Wasseranziehungsvermögen der Salze. Nach meinen einschlägigen Erfahrungen [1]) besitzen die Alkalisalze 2- und 3basischer Säuren (Sulfate, Citrate, Tartrate), wohl infolge dessen, dass sie sich leicht in wässriger Lösung dissociiren, ein (scheinbar) höheres moleculares Wasseranziehungsvermögen, als die Salze einbasischer Säuren, die Chloride, Bromide, Nitrate, Chlorate. Die Acetate stehen in den meisten Fällen zwischen der ersten und zweiten Gruppe. Unter den Salzen einbasischer Mineralsäuren steht wieder das moleculare Wasseranziehungsvermögen der Chlorate und Nitrate hinter jenem der Chloride zurück.[2])

Ordnet man die in den vorstehend mitgetheilten Versuchen benutzten Salze aufsteigend nach Maassgabe ihrer Fähigkeit, die

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXV. Bd. S. 1.

2) Ebenda. S. 13.

Quellung zu behindern oder zu begünstigen, so erhält man ungezwungen folgende Gruppen:

Natriumsulfat, Natriumtartrat, Natriumcitrat.
Natriumacetat (Alkohol, Trauben- und Rohrzucker) (Wasser).
Chloride des Kalium, Natrium, Ammonium.
Natriumchlorat, Natriumnitrat, Bromnatrium.

Die Uebereinstimmung dieser Reihenfolge mit der für das Wasseranziehungsvermögen gültigen zeigt, dass die Quellung in Salzlösungen in erster Linie vom Wasseranziehungsvermögen der gelösten Salze abhängig ist. Diese Auffassung entspricht auch den Vorstellungen, die man sich über die Wirkung der in Lösung befindlichen Salztheilchen auf die umgebenden Wassertheilchen bilden kann. Je mehr diese von der Anziehungskraft der Salztheilchen mit Beschlag belegt werden, um so weniger stehen sie der quellenden Substanz zur Verfügung. Wird diese in bereits gequollenem Zustand in die stark wasseranziehende Salzlösung eingebracht, so kann sie sogar in die Lage kommen, Wasser an diese abzugeben, zu schrumpfen.

3. Dass jedoch das Wasserentziehungsvermögen der gelösten Stoffe nicht das allein Maassgebende sein kann, erhellt schon aus der Thatsache, dass, wie die obige Zusammenstellung lehrt, die Quellung in reinem Wasser gegen jene in bestimmten Salzlösungen weit zurückbleibt. Es widerspricht dies durchaus der allgemein herrschenden Vorstellung, welche für alle Fälle eine stärkere Quellung in reinem Wasser als in einer indifferenten Salzlösung erwarten lässt.

Man könnte nun die Vermuthung hegen, dass dieses überraschende Resultat in der Weise zu Stande kommt, dass der Leim in dem einen Fall Wasser, in dem anderen eine specifisch schwerere Flüssigkeit aufnimmt, so dass in diesem Fall bei Aufnahme eines gleichen oder sogar geringeren Volums von Lösung doch die in Salzlösung gequollenen Platten schwerer werden, als die in Wasser gequollenen. Allerdings stehen die Zahlenunterschiede zum grossen Theil einer solchen Deutung entgegen. Immerhin erschien es nöthig, dieses Bedenken durch genauere Versuche zu entkräften, bei denen auch die Menge des aufgenommenen Salzes zur Bestimmung gelangte. Um einen Ueberblick über diese Verhältnisse zu gewinnen, war es nothwendig, diese Untersuchung auf Repräsentanten der verschiedenen Gruppen von Salzen auszudehnen, einmal auf solche, welche anscheinend die Wasseraufnahme begünstigen, sodann solche, welche ihr entgegenwirken.

3. Die Beeinflussung der Quellung durch die Alkalisalze anorganischer, einbasischer Säuren.

Die Wahl des Chlornatrium als Vertreters der Gruppe der Salze einbasischer Mineralsäuren bedarf bei der ausserordentlichen physiologischen Wichtigkeit desselben kaum einer besonderen Begründung.

Die Ausführung der Versuche war die gleiche, wie die der früher beschriebenen, nur dass nach Bestimmung der durch Quellung erfolgten Gewichtszunahme eine genaue Bestimmung des aufgenommenen Kochsalzes hinzukam. Sie geschah in der Art, dass jede Leimplatte zum Schluss in einem Platintiegel erst getrocknet, dann vorsichtig verkohlt, die Kohle mit kochendem Wasser ausgezogen und, wenn sie erschöpft war, völlig verascht wurde. Der gelinde geglühte Trockenrückstand des Waschwassers mehr der erhaltenen Asche bestand aus Chlornatrium und jener kleinen Menge unverbrennlicher Salze, welche von vornherein in den Leimplatten vorhanden war und auf Grund eigener Aschenbestimmung an nicht gequollenen Platten in Abzug gebracht wurde.

Aus den so gefundenen Zahlen wurden berechnet und in den nachstehenden Tabellen ersichtlich gemacht:

a) das Gesammtgewicht der die Leimscheiben am Ende des Versuches durchtränkenden Lösung (Salz + Wasser), bezogen auf das Gewicht verwendeten trockenen aschefreien Leims als Einheit;

b) die Menge des ursprünglich in den Scheiben enthaltenen Wassers;

c) die Menge des während des Versuches aufgenommenen Wassers;

d) die Menge des während des Versuches aufgenommenen Kochsalzes. Sämmtliche Zahlen auf das Trockengewicht des verwendeten Leims (nach Abzug der Asche) als Einheit berechnet;

e) die Concentration der die Leimscheiben am Ende des Versuches durchtränkenden Kochsalzlösung in Procenten, berechnet aus a und d;

f) die durchschnittliche Concentration der Salzlösung, welche in die Leimscheiben eintrat, berechnet aus dem Verhältniss der Summe des aufgenommenen Salzes und Wassers (c + d) zu der Menge des aufgenommenen Salzes allein.

1. Kochsalzversuch.

Leimplatten bei 0,9 g schwer. Trockengewicht 11,06 Proc. Aschengehalt 0,06 Proc. Somit Trockengewicht des Leims ohne Asche 11,00 Proc. Versuchsdauer 48 Stunden.

Gehalt der Salzlösung		a Gesammtmenge der imbibirten Flüssigk.	b davon Wasser	c	d Salz neu aufgenommen	e Concentr. d. imbibirten Lösung in %	f Mittl. Concentration d. aufgenommenen Salzlös. in %
g ClNa auf 100 g H_2O	%		ursprüngl. vorhanden	neu aufgenommen			
0	0	12,36	8,09	4,27	—	—	—
5	4,76	15,48	8,09	6,98	0,41	2,62	5,50
15	13,04	15,89	8,09	6,24	1,56	9,80	19,96
20	16,67	15,09	8,09	5,04	1,96	13,00	28,03

2. Kochsalzversuch.

Leimplatten bei 0,75 g schwer. Trockengewicht 20,94 Proc., davon 0,34 Proc. Asche. Gehalt der Platten an aschefreiem Leim 20,60 Proc. Versuchsdauer 48 Stunden.

Gehalt der Salzlösung		a Gesammtmenge der imbibirten Flüssigk.	b davon Wasser	c	d Salz neu aufgenommen	e Concentr. d. imbibirten Lösung in %	f Mittl. Concentration d. eingedrungenen Salzlös. in %
g ClNa auf 100 g H_2O	%		ursprüngl. vorhanden	neu aufgenommen			
0	0	6,34	3,84	2,50	—	—	—
2	1,96	8,34	3,84	4,35	0,15	1,76	3,27
4	3,85	9,00	3,84	4,83	0,33	3,65	6,37
8	7,41	9,65	3,84	5,10	0,71	7,35	12,19
10	9,09	9,98	3,84	5,24	0,90	8,99	14,61
14	12,28	10,95	3,84	5,78	1,33	12,14	18,69
16	13,79	11,72	3,84	6,29	1,59	13,57	20,23
18	15,25	10,70	3,84	5,22	1,64	15,29	23,84

3. Kochsalzversuch.

Leimplatten bei 0,6 g schwer. Trockengewicht 29,87 Proc., davon 0,54 Proc. Asche. Somit Gehalt an aschefreiem Leim 29,33 Proc. Versuchsdauer 72 Stunden.

Gehalt der Salzlösung		a Gesammtmenge der imbibirten Flüssigk.	b davon Wasser	c	d Salz neu aufgenommen	e Concentr. d. imbibirten Lösung in %	f Mittl. Concentration d. eingetretenen Salzlös. in %
g ClNa auf 100 g H_2O	%		ursprüngl. vorhanden	neu aufgenommen			
0	—	6,028	2,390	3,638	—	—	—
0,2	0,199	6,288	2,390	3,888	0,010	0,164	0,264
0,6	0,596	6,409	2,390	3,986	0,033	0,518	0,826
1,0	0,990	7,116	2,390	4,668	0,058	0,816	1,229
1,4	1,381	7,228	2,390	4,740	0,098	1,353	2,021
1,8	1,768	7,167	2,390	4,655	0,122	1,707	2,561

Aus den mitgetheilten Versuchen ergiebt sich für die Quellung von Leimgallerte in Kochsalzlösungen bei 48—72stündiger Dauer:

1. Die gefundene Gewichtszunahme setzt sich stets zusammen aus zwei Grössen: der Wasseraufnahme und der Salzaufnahme. Beide

sind von der Concentration der Salzlösung abhängig, doch in verschiedener Weise.

2. Die Wasseraufnahme erhöht sich mit steigender Concentration der dargebotenen Salzlösung bis zu einem bestimmten Punkt und sinkt bei weiterer Concentrationssteigerung wiederum ab. Das Maximum wird erst bei relativ hohem Salzgehalt (in Versuch 2 bei 13,79 Proc.) erreicht.

3. Auch die Salzaufnahme erhöht sich mit steigender Concentration, aber bleibt ihr stets annähernd proportional.

4. Die Anwesenheit von Salz begünstigt die Aufnahme des Wassers in dem Maasse, dass sie innerhalb weiter Grenzen (in meinen Versuchen von 0,2—17,68 Proc.) grösser ist, als bei Quellung in reinem Wasser.

Ob bei noch höheren Concentrationen die Wasseraufnahme schliesslich doch wieder unter diese Grösse sinkt, war wegen Zerfliesslichkeit der Leimgallerte in so concentrirten Salzlösungen nicht sicherzustellen.

5. Der Salzgehalt der die Leimscheiben durchtränkenden Lösung ist bei genügender Quellungsdauer nur wenig niedriger oder ebenso hoch als jener der Aussenflüssigkeit.

6. Von vornherein gequollener, wasserhaltiger Leim nimmt aus der Salzlösung im Verhältniss mehr Salz als Wasser auf. Die Concentration der eintretenden Lösung ist in diesem Fall stets höher, als jene der dargebotenen Flüssigkeit.

Alle diese Beobachtungen zeigen, dass die dargebotene Lösung nicht als solche, in unveränderter Concentration, in die quellende Gallerte eintritt, sondern dass letzterer die Fähigkeit einer Auswahl (ein Electionsvermögen) zukommt.

Nur in dem Fall, dass ganz trockene Leimplatten mit der Salzlösung zusammengebracht würden, wäre nach Punkt 5 zu erwarten, dass die Salzlösung mit unverändertem Gehalt in dieselben eingelagert würde. In der That lässt sich ein Theil des Beobachteten so deuten, dass der Leim einerseits vermittels eines ihm eigenen Wasseranziehungsvermögens (seiner Quellbarkeit) Wasser aufnimmt, dass andererseits das Bestreben besteht, den Salzgehalt des aufgenommenen Wassers jenem der Aussenflüssigkeit gleich zu machen und so ein Gleichgewicht herzustellen, dem zufolge dann weder Aufnahme noch Abgabe von Salz seitens der Gallerte mehr möglich wäre.

Diese Anschauungsweise kann jedoch nicht zur Erklärung genügen. Nach derselben wäre zu erwarten, dass der Leim aus Salzlösungen beliebiger Concentration stets die gleiche Menge Wasser

aufnähme, und zwar ebensoviel, wie aus reinem Wasser. Dies ist aber, wie oben in Punkt 2 hervorgehoben, durchaus nicht der Fall, sondern der Salzgehalt begünstigt bis zu einer gewissen Grenze die Aufnahme. Darnach müssen bei der Combination: Leim + Kochsalz + Wasser andere Anziehungskräfte ins Spiel treten, als bei der Combination: Leim + Wasser, mag man sich nun vorstellen, dass Leim und Salz eine quellbarere Verbindung darstellt, als Leim allein, oder dass der Leim für Kochsalzlösung ein grösseres Quellungsvermögen besitzt als für Wasser.

Die bereits früher angeführte Versuchsreihe, betreffend die Quellung in Normallösungen von Chlornatrium, Bromnatrium, salpetersaurem und chlorsaurem Natron zeigt augenfällig, dass die quellungsbegünstigende Wirkung des Kochsalzes auch anderen Salzen der einbasischen Mineralsäuren, und zwar in noch viel höherem Maasse zukommt.

Den zeitlichen Verlauf der Quellung in Kochsalzlösung habe ich in einem dahin gerichteten Versuch auf dem in meiner vorhergehenden Arbeit eingehaltenen Wege genauer bestimmt. Eine bei 100 getrocknete, sehr dünne Leimplatte wurde erst in Wasser gebracht und deren Gewichtszunahme innerhalb genau eingehaltener Zeitintervalle bis nahe zum Maximum bestimmt, dann wurde die Platte neuerlich vorsichtig getrocknet, gewogen, in Kochsalzlösung gebracht und die Gewichtszunahme ebenso bestimmt (II). Um zu zeigen, dass die jetzt viel reichlicher erfolgte Wasseraufnahme nicht auf die im Gefolge der ersten Quellung eingetretene Lockerung des molecularen Gefüges (Elasticitätsverminderung) zurückzuführen ist, wird die Platte nach Abschluss des Kochsalzversuches erst durch Behandeln mit kaltem Wasser von dem aufgenommenen Kochsalz befreit, dann wieder getrocknet, gewogen[1]) und neuerdings in Wasser gebracht (III).

Die Zahlen in der nachstehenden Tabelle besagen, wie viel Theile Lösung von einem Theil Leim in t Minuten aufgenommen worden waren.

t.	I Leim in Wasser	II Leim in 5 proc. Kochsalzlösung	III Leim in Wasser
5'	3,08	3,58	3,57
10'	3,88	4,83	4,30
15'	4,26	5,33	4,64

1) Die wiederholte starke Quellung hatte eine unbedeutende Abnahme des Trockengewichts zur Folge.

t.	I Leim in Wasser	II Leim in 5proc. Kochsalzlösung	III Leim in Wasser
20'	4,58	5,61	4,82
25'	4,67	—	5,03
30'	4,76	5,97	5,07
35'	—	6,18	5,10
40'	4,94	6,38	5,13
45'	—	6,63	—
50'	4,96	—	—

Der Vergleich der Reihen I und III zeigt, dass zwar die Leimplatte bei III durch vorgängige Quellung insofern verändert war, als sie, wohl infolge einer nachweisbaren, wenn auch geringen Vergrösserung der Oberfläche, etwas rascher Wasser aufnahm, als in I. Das erreichte Maximum fällt aber in beiden Reihen beinahe zusammen.

In der 5proc. Kochsalzlösung ist nicht blos die Gewichtszunahme eine raschere, auch das, übrigens noch nach 45 Minuten nicht erreichte Maximum liegt viel höher. Der Unterschied von mehr denn 20 Proc. kann nicht entfernt durch das höhere specifische Gewicht der eingetretenen Salzlösung Erklärung finden. Es muss vielmehr auch eine gesteigerte Wasseraufnahme stattgehabt haben.

4. *Beeinflussung der Quellung durch Salze mehrbasischer Säuren und der Essigsäure.*

Von Salzen mehrbasischer Säuren wählte ich das neutrale weinsaure Natron zum Versuch. Es wurden damit 2 Versuche, und zwar mit verschiedenen Concentrationen ausgeführt. Die Bestimmung des von den Leimplatten aufgenommenen Tartrats geschah durch Veraschung und Wägung des Rückstandes. Derselbe bestand, von der geringen Menge schon ursprünglich vorhandener Asche abgesehen, aus kohlensaurem Natron, aus dessen Gewicht die aufgenommene Tartratmenge leicht zu berechnen war.

1. Tartratversuch.

Leimplatten an 0,65 g schwer, Trockenrückstand derselben 22,50, Aschengehalt 0,25 Proc., somit Gehalt an trockenem Leim 22,25 Proc. Versuchsdauer 48 Stunden.

Gehalt d. Lösung: g weins. Natron in 100 g H_2O	%	a Gesammtmenge der imbibirten Flüssigk.	b davon Wasser: ursprüngl. vorhanden	c davon Wasser: neu aufgenommen	d Salz neu aufgenommen	e Concentration d. imbibirt. Lösung in %	f Mittl. Gehalt d. eingedrungenen Lösung in %
0	0	7,44	3,48	3,96	—	—	—
3	2,91	8,60	3,48	4,92	0,20	2,29	3,85
6	5,66	8,35	3,48	4,42	0,45	5,43	9,30
9	8,26	7,53	3,48	3,495	0,555	7,36	13,70
12	10,71	6,86	3,48	2,78	0,60	8,74	17,74
15	13,04	5,90	3,48	1,81	0,61	10,33	25,19

2. Tartratversuch.

Leimplatten bis 0,8 g schwer. Trockengewicht 21,23, Asche 0,40 Proc. des Feuchtgewichts. Somit enthalten dieselben 20,83 Proc. Leim. Versuchsdauer 48 Stunden.

Gehalt d. Salzlösung: g weins. Natron auf 100 g H_2O	%	a Gesammtmenge der imbibirten Lösung	b davon Wasser: ursprüngl. vorhanden	c davon Wasser: neu aufgenommen	d Salz neu aufgenommen	e Concentr. d. imbibirten Lösung in %	f Mittl. Concentration d. eintretenden Salzlös. in %
0	0	9,390	3,782	5,61	—	—	—
0,5	0,498	9,567	3,782	5,741	0,044	0,456	0,755
1,0	0,99	9,807	3,782	5,924	0,101	1,030	1,677
2,0	1,96	10,110	3,782	6,127	0,201	1,991	3,180
3,0	2,91	10,241	3,782	6,177	0,282	2,751	4,362
4,0	3,85	10,584	3,782	6,416	0,386	3,645	5,670
5,0	4,76	9,796	3,782	5,549	0,465	4,747	7,732

Die Betrachtung dieser Tabelle lehrt, dass die aus den Kochsalzversuchen gezogenen Schlussfolgerungen (S. 217) auch hier zutreffen.

Auch hier erfolgt Wasser- und Salzaufnahme anscheinend unabhängig von einander. Auch hier ist das Maximum der Quellung an einen bestimmten Salzgehalt gebunden, ober- und unterhalb dessen die Wasseraufnahme eine geringere ist. Auch hier steigt die Menge des aufgenommenen Salzes annähernd proportional der Concentration der dargebotenen Salzlösung. Endlich ist auch hier unschwer zu ersehen, dass die Menge des aufgenommenen Wassers innerhalb bestimmter Concentrationsgrenzen bedeutend grösser ist, als bei Quellung in Wasser allein. Unterschiede sind nur insofern gegeben, als das Quellungsmaximum bei Tartratlösungen an einen viel niedrigeren Salzgehalt (circa 4 Proc.) geknüpft ist und als, durch diesen Umstand bedingt, klar hervortritt, dass bei höheren Salzconcentrationen die

Wasseraufnahme unter jene Grösse sinkt, welche sie bei Quellung in salzfreiem Wasser unter gleichen Bedingungen erreicht.

Zwischen der Beeinflussung der Quellung des Leims durch Alkalisalze einbasischer und zweibasischer Säuren besteht somit kein principieller, sondern nur ein gradueller Unterschied, indem das höhere Wasseranziehungsvermögen der letzteren ein niedrigeres Quellungsmaximum bedingt.

Ganz ähnliche Ergebnisse habe ich in einer nicht weiter anzuführenden Versuchsreihe mit essigsaurem Natron erhalten. Es schliesst sich dieses Salz trotz der einbasischen Natur seiner Säure doch den Salzen zweibasischer Säuren an, ähnlich wie es auch in seinem Wasseranziehungsvermögen denselben nahe steht.

Die obigen Versuche mit weinsaurem Natron bestätigen auch die bei den Kochsalzreihen gemachte Wahrnehmung, dass die die Leimscheiben durchtränkende Salzlösung der Concentration nach der Aussenlösung nahezu oder völlig gleich ist, dass ferner im Ganzen seitens der ursprünglich wasserhaltigen Scheiben mehr Salz als Wasser, somit eine concentrirtere als die dargebotene Lösung zur Aufnahme gelangt.

5. *Quellung unter dem Einfluss indifferenter organischer Substanzen.*

Sämmtliche Versuche mit Salzen haben ergeben, dass bei einer bestimmten Concentration der Salzlösung die Gewichts- und auch die Wasseraufnahme am grössten ist, sehr merklich grösser, als bei Quellung in reinem Wasser. Es musste die Frage aufgeworfen werden, ob dieses überraschende Verhalten nur den Salzen gegenüber zur Geltung kommt, oder auch anderen Stoffen.

Zur vorläufigen Orientirung habe ich 2 Reihen von Versuchen angestellt, und zwar mit Rohrzucker- und mit Alkohollösungen ungleicher Concentration. Gewählt wurden diese beiden Stoffe, weil sie weder Säuren- noch Basencharakter besitzen.

Das Ergebniss der Versuche ist aus nachstehenden Tabellen ersichtlich, in welchen die Gesammtmenge des am Schluss des Versuches in den Leimscheiben vorhandenen Wassers + Rohrzucker (resp. Alkohol) als Multiplum des Gehalts der Scheiben an wasser- und aschefreiem Leim ausgedrückt wird.

Versuch mit Rohrzucker.

Leimplatten circa 0,55 g schwer. Trockenrückstand 17,84. Aschenrückstand 0,30 Proc. Versuchsdauer 48 Stunden.

Gehalt der Lösung an Rohrzucker g auf 100 g H_2O	Gesammtmenge der imbibirten Lösung auf 1 Theil Leim	Bemerkungen
0	11,05 Theile	Controlversuch mit Wasser allein.
0	10,91 »	
1	11,09 »	
2	11,29 »	
5	12,04 »	
10	11,14 »	

Wie ersichtlich, ist in diesen Versuchen in allen Fällen dem Gewicht nach mehr Lösung zur Aufnahme gelangt, als in dem Controlversuch mit Wasser. Da jedoch die Unterschiede einmal nicht sehr auffällig sind, sodann aber die eingetretene Lösung ein merklich höheres specifisches Gewicht besitzt, so ist nicht zu entscheiden, ob diese grössere Gewichtszunahme auf eine Mehraufnahme an Wasser, oder aber nur auf eine gleichzeitige Zuckeraufnahme zu beziehen ist.

Bei der höchsten Concentration des Zuckers (10 g auf 100 g H_2O) findet sich ein Endgewicht verzeichnet, das sich vom Quellungsgewicht in Wasser kaum unterscheidet, obgleich beim Trocknen der Leimplatte eine Gewichtsvermehrung gegen den ursprünglichen Zustand nachzuweisen war, welche die Concentration der die Scheibe durchtränkenden Flüssigkeit auf rund 6 Proc. schätzen liess. Bei einem Gehalt der Lösung von 10 Rohrzucker auf 100 Wasser ist sonach die Wasseraufnahme geringer als bei Concentrationen unter dieser Grenze, so dass das Gewicht, trotz der nachweisbaren Aufnahme von Zucker, nicht mehr steigt.

Versuch mit Alkohol.

Leimplatten nahe 0,55 g schwer. Trockenrückstand 17,84, Aschenrückstand 0,30 Proc. Versuchsdauer 48 Stunden.

Gehalt der Lösung an Alkohol, g auf 100 g H_2O	Gesammtmenge der imbibirten Lösung auf ein 1 Theil Leim	Bemerkungen
0	11,05 Theile	Controlversuch mit Wasser allein.
0	10,91 »	
0,5	12,61 »	
1,0	12,08 »	
2,0	11,78 »	
5,0	10,03 »	
10,0	8,80 »	

Während in der vorangeführten Versuchsreihe wohl allenthalben eine stärkere Gewichtsvermehrung nachweisbar war, nicht aber entschieden werden konnte, ob dieser zugleich eine vermehrte Wasseraufnahme entsprach, so ist beim Alkohol ein Einfluss der niedrigen Con-

centrationen im Sinne einer Steigerung der Gewichtszunahme unverkennbar. Obgleich die Alkoholwassermischung ein niedrigeres specifisches Gewicht als Wasser hat, so weisen die Leimscheiben, welche in 0,5—2 g Alkohol auf 100 g Wasser enthaltenden Mischungen gehalten wurden, ein sehr merklich höheres Gewicht auf, als die in reinem Wasser gequollenen. Das Quellungsmaximum liegt allerdings bei einer sehr niedrigen Concentration, jedenfalls unter 1 Proc. Steigerung des Alkoholgehalts bringt die wasserentziehende Wirkung des Alkohols zur Geltung, wie sie bei den zwei Proben mit 5 und 10 Theilen Alkohol deutlich hervortritt. Die dem Gewicht nach so viel geringere Flüssigkeitsaufnahme (8,8 gegen 11 bei Wasser) in diesen Proben ist nicht etwa so zu deuten, dass zwar ein gleiches Volum Flüssigkeit, nur wegen des Alkoholgehalts von niedrigerem specifischem Gewicht, aufgenommen worden wäre. Denn der Unterschied in diesem Punkt reicht rechnungsmässig zur Erklärung nicht entfernt hin, wie denn auch die betreffenden Leimscheiben schon bei oberflächlicher Betrachtung als weniger gequollen erkennbar waren, als die übrigen.

Nach dem Ergebniss dieser Versuchsreihen hat es den Anschein, als ob die für die Salze gefundenen Quellungsverhältnisse auch bei anderen in Wasser löslichen Substanzen Geltung besässen. Natürlich könnten darüber nur zahlreiche weitere Versuche mit den verschiedensten Stoffen völligen Aufschluss bringen.

6. *Die Aufnahme von Farbstoff aus Lösungen.*

Der Umstand, dass an einem quellbaren Körper die Quellungsfähigkeit zumeist nur in bestimmten Flüssigkeiten zu Tage tritt, in anderen nicht, dass z. B. Leim wohl in Wasser quillt, nicht aber in Aether, Kautschuk in Aether, aber nicht in Wasser, lehrt, dass die bei der Quellung erfolgende Aufnahme von Flüssigkeit nicht auf rein mechanischem Wege zu Stande kommt, sondern von der chemischen Qualität der auf einander einwirkenden Stoffe abhängt. Einer vielverbreiteten anschaulichen Vorstellungsweise folgend kann dies dahin ausgedrückt werden, dass die Quellung durch eine gegenseitige Anziehung der Theilchen des starren Körpers und jener der Flüssigkeit zu Stande komme. Wo diese Anziehungskräfte fehlen, z. B. zwischen Leim und Aether, muss die Quellung ausbleiben. Es ist darnach zu erwarten, dass ein quellbarer Körper, wenn er in ein Gemenge von solchen Stoffen gebracht wird, diejenigen vorzugsweise aufnehmen wird, für die er die grösste „Verwandtschaft" besitzt; somit eine Art Auswahl treffen wird. Nirgends tritt dieses Auswahlvermögen so

augenfällig zu Tage, als bei Färbung von pflanzlichen und thierischen Geweben. Nicht blos, dass die einzelnen Gewebsbestandtheile den dargebotenen Farbstoff in höchst ungleicher Weise aufnehmen, es tritt hier auch die auffällige Erscheinung auf, dass das Gewebsstück nach vollendeter Färbung des Oefteren ganz augenfällig dunkler gefärbt erscheint, als die verwendete Farblösung. Nun kann die Tinction einer Quellung in einer Salzlösung verglichen werden mit dem Unterschied, dass die Lösung statt eines anorganischen Salzes einen Farbstoff (der übrigens zumeist selbst das Salz eines Farbkörpers ist) enthält. In den früher angeführten Versuchen findet sich aber kein Beispiel, wo die Menge des aufgenommenen Salzes hinreichen würde, die die Leimscheibe durchtränkende Salzlösung concentrirter erscheinen zu lassen, als die dargebotene Lösung war.

Behufs Orientirung über diesen Punkt hat auf meine Veranlassung Herr Cand. med. Max Linnemann eine Reihe von Tinctionsversuchen angestellt, bei denen festgestellt werden sollte, 1. ob in der That der gefärbte Körper zum Schluss den Farbstoff in höherer Concentration enthält, als der dargebotenen Lösung entspricht; 2. ob die Aufnahme des Farbstoffs abhängig von der Concentration der Farblösung erfolgt oder nicht.

Die Versuche wurden, um von einem gut bekannten und vergleichbaren Material auszugehen, an sehr dünnen und gleichgrossen Leimplatten angestellt. Als Farbstofflösung diente eine Lösung von Methylviolett, die nur einen einzigen Farbstoff enthielt und frei war von ungefärbten Beimengungen. Aus dem trockenen Farbstoff wurde durch Wägung und Auflösung in Wasser eine Reihe von verschieden concentrirten Lösungen hergestellt, in welche die gewogenen Leimplatten für eine bestimmte Zeit (1×24, 3×24 und 8×24 Stunden) eingebracht wurden. Die Menge der dargebotenen Farbstofflösung war so gewählt, dass jeder Leimplatte allemal die gleiche absolute Menge Farbstoff, nur in wechselnder Verdünnung, zur Verfügung stand. Nach Ablauf der in Aussicht genommenen Tinctionsfrist wurden die Platten herausgenommen, zwischen gut saugendem Fliesspapier rasch von anhaftender Farblösung befreit, sodann in einer bestimmten Menge warmen Wassers gelöst. Man erhielt so eine verschieden intensiv gefärbte Leimlösung, deren Farbstoffgehalt durch Vergleich mit einer gewogenen Farbstofflösung auf colorimetrischem Wege leicht mit genügender Sicherheit zu bestimmen war. Der Vergleich wurde in planparallelen Glaströgen von identischer Weite vorgenommen.

Bei der Dünne der Leimplatten — im trockenen Zustand unter 0,1 mm — war zu erwarten, dass die maximale Wasser-, sowie Farb-

stoffaufnahme innerhalb der Versuchszeit sicher erreicht würde. Hingegen erwuchs aus dem Umstand, dass die Oberfläche der Platten im Verhältniss zum Volumen eine sehr grosse war, eine Vergrösserung jenes Versuchsfehlers, welcher dadurch entsteht, dass auch beim sorgfältigsten Abtrocknen einmal Reste der Farbstofflösung in den gequollenen Platten zurückbleiben, das andere Mal denselben kleine Flüssigkeitsmengen entzogen werden.[1]) Aus diesem Umstande, sowie aus der nicht absolut gleichen Dicke und Elasticität der Platten dürften sich die Schwankungen der erhaltenen Werthe erklären.

In der nachstehenden Tabelle habe ich blos die Concentrationen der Farbstofflösung, dann die Tinctionszeit, sodann die Concentration der die Leimplatten durchtränkenden Lösung, und zwar als Vielfaches der dargebotenen Concentration aufgenommen.

Zur Ergänzung bemerke ich, dass die Menge des aufgenommenen Wassers in allen Versuchen eine annähernd gleiche (sie betrug etwa das 10fache des ursprünglichen Leimgewichts), dass namentlich nach Ablauf der ersten 24 Stunden eine weitere Wasseraufnahme nicht sicherzustellen war. Es entspricht dies der bereits früher nachgewiesenen Thatsache, dass sehr dünne Platten rasch ihr Quellungsmaximum erreichen.

a Conc. der Farbstofflösung	b Zeit	c Concentr. der durchtränkenden Lösung bezogen auf a = 1
0,00125	3 × 24 h	36,7
	8 × 24 h	zerflossen
0,00143	3 × 24 h	33,1
	8 × 24 h	34,7
0,00166	3 × 24 h	28.6
	8 × 24 h	29,2
0,00200	3 × 24 h	25,5
	8 × 24 h	verloren
0,00250	3 × 24 h	28,3
	8 × 24 h	27,0
0,0033	3 × 24 h	28,6
	8 × 24 h	25,8
0,0050	3 × 24 h	21,0
	8 × 24 h	21,9
0,0100	3 × 24 h	17,9
	8 × 24 h	19,0

Diese Zahlen zeigen: 1. Die Concentration der Farbstofflösung in den Leimplatten ist jedesmal viel — bis über 30 mal — grösser, als

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVII. Bd. S. 399.

jene der ausserhalb befindlichen. Es wird sonach der Farbstoff vom Leim in relativ viel grösserer Menge aufgenommen als Wasser. Diese Aufnahme war im vorliegenden Versuche in den ersten 24 Stunden noch nicht beendet, nach 3 × 24 Stunden scheint sie jedoch stets ihr Maximum erreicht zu haben, da die oben angeführten Zahlen für die 3tägige und 8tägige Tinctionsdauer keinen constanten Unterschied im Sinne einer weiteren Zunahme erkennen lassen.

2. Obgleich die absolute Menge des dargebotenen Farbstoffes überall die gleiche war, steigt doch die absolute Menge des aufgenommenen Farbstoffs mit der Concentration. Würde dieses Ansteigen der Concentration der dargebotenen Lösung streng proportional sein, so müsste in allen Fällen der Gehalt der durchtränkenden Lösung das gleiche Vielfache der dargebotenen Concentration darstellen, dies ist jedoch nicht der Fall. Während sich der Gehalt der dargebotenen Farbstofflösung von 0,00125 auf 0,01, also um das 8fache hebt, steigt der Farbstoffgehalt der Leimplatten nur um das 4fache. Es nimmt sonach Leim aus einer verdünnten Methylviolettlösung relativ (aber nicht etwa absolut) etwas mehr Farbstoff auf, als aus einer concentrirteren.

Das Verhalten des Leims zu Farbstofflösungen vervollständigt die früheren Beobachtungen über die Salzaufnahme bei der Quellung. Was schon dort betont werden musste, dass der Leim aus einer Salzlösung Salz und Wasser unabhängig von einander aufzunehmen vermag, dass sonach das aufgenommene Salz nicht blos passiv von dem eintretenden Wasser mitgerissen wird, das findet hier seinen sprechendsten Ausdruck, da unter allen Umständen die Farbstoffaufnahme eine viel grössere ist, als die Wasseraufnahme. Es müssen sonach die Leimtheilchen den Farbstofftheilchen gegenüber viel energischere „Anziehungskräfte“ äussern, als den Wassertheilchen gegenüber.

Allerdings diese besonderen „Anziehungskräfte“ mit den üblichen Anschauungen in Einklang zu bringen hat einige Schwierigkeit. Um Anziehung rein mechanischer Art kann es sich nicht handeln, aber auch einfache chemische Anziehung im engeren Sinne — bedingt durch Affinitäten, die dem Gesetz der constanten und multiplen Proportionen folgen — kann nicht vorliegen. Es scheint mir hier nicht der Ort, auf die von Histologen und Farbtechnikern eifrig ventilirte Frage einzugehen, ob den Tinctionen allemal oder nur bestimmten Formen derselben die Bildung wirklicher chemischer Verbindungen zu Grunde liegt. Es dürfte genügen hervorzuheben, dass sich auch im vorliegenden Fall bei der Färbung von Leim durch Methylviolett die Existenz

einer echten chemischen Verbindung zwischen diesen Stoffen nicht ausschliessen lässt, dass aber diese Verbindung in so hohem Maasse durch Wasser dissociirbar sein müsste, dass bereits die geringste Concentrationsänderung der umgebenden Lösung eine weitgehende Spaltung derselben zur Folge hätte.

Das Aufklärende aber, das in der Erkenntniss der Existenz einer solchen Verbindung liegt, wird durch diesen Umstand äusserst geschmälert. Ein Beispiel aus anderem Gebiet mag das beleuchten. Ein permanentes Gas löst sich bekanntlich in Wasser proportional dem Drucke. Es ist aber für diesen Vorgang gleichgültig, ob es Verbindungen dieses Gases mit Wasser in einfachen Verhältnissen giebt, da sie, falls sie bestehen, doch so zerlegbar sein müssen, dass dadurch der regelmässige Einfluss des Druckes nicht beirrt wird. In ähnlicher Weise ist die Farbstoffaufnahme von der Concentration der Farbstofflösung abhängig, eine Beeinflussung derselben durch Bildung bestimmter chemischer Verbindungen jedoch nicht erkennbar.

Da die Aufnahme von Salz aus Salzlösungen ebensowohl annähernd proportional der Concentration erfolgt, wie die Aufnahme von Farbstoff aus Farbstofflösungen, so besteht auch in diesem Punkte zwischen beiden Vorgängen Parallelismus.

7. *Das Verhältniss der Quellungserscheinungen zu anderen physikalischen Vorgängen.*

Ich habe bereits hervorgehoben, dass die Quellungserscheinungen sich durch die Annahme von besonderen Anziehungskräften zwischen den Theilchen eines quellbaren Körpers und den Theilchen einer Flüssigkeit oder einer Lösung deuten lassen. Diese Anziehungskräfte können nicht mechanischer Art sein, da sie von der chemischen Qualität der aufeinander wirkenden Stoffe abhängen. Sie sind aber auch nicht chemischen Affinitäten gleichzustellen, da sie nicht zur Bildung chemisch definirter Verbindungen führen. Es muss die Frage entstehen, ob sich ähnliche physikalische Vorgänge auch sonst nachweisen lassen. Eine kurze Uebersicht dürfte zeigen, dass dies nicht blos der Fall ist, sondern dass solche Vorgänge zu den verbreitetsten und für die Organismen besonders wichtigen gehören.

Anziehungskräfte oben angeführter Art können zwischen chemischen Stoffen verschiedenen Aggregatzustandes bestehen.

a) Gasförmige Stoffe und Flüssigkeiten.

Die Absorption von Gasen durch Flüssigkeiten ist für verschiedene Gase verschieden gross. Die Bildung einer chemischen Ver-

bindung nach einfachen Gewichtsverhältnissen ist dabei nicht nachweisbar. Vielmehr hängt die Grösse der Absorption von Druck und Temperatur ab. Die dabei in Thätigkeit kommenden Anziehungskräfte sind somit nicht rein mechanische. Doch sind sie auch mit den chemischen Affinitäten nicht identisch.

b) Flüssigkeiten untereinander.

Die Fähigkeit der Flüssigkeiten sich gegenseitig zu lösen oder unbegrenzt mit einander zu mischen, ist eine von der chemischen Qualität abhängige Eigenschaft, bei der jedoch wiederum die chemische Affinität keine Rolle spielt, sondern Temperatur (und Druck).

c) Feste Körper und gasförmige Stoffe.

Die den starren Körpern in sehr ungleichem Maasse zukommende Fähigkeit Gase an ihrer Oberfläche zu verdichten, hat nichts mit der chemischen Verwandtschaft zu thun. Es muss sich um andersartige, von der chemischen Qualität des Körpers und des Gases abhängige Anziehungskräfte handeln. Daneben sind Temperatur und Druck für die Grösse dieser „Gasadsorption“ maassgebend.

d) Feste Körper und Flüssigkeiten.

1. Die Benetzung fester Körper mit Flüssigkeiten ist eine Wirkung zwischen denselben bestehender Anziehungskräfte, welche, wie dies die grossen in dieser Richtung zu beobachtenden Unterschiede zeigen, von der chemischen Qualität des starren Körpers wie des flüssigen Stoffes abhängen, ohne doch mit der chemischen Verwandtschaft zusammenzufallen.

2. Die Anziehungskräfte zwischen starrem Körper und Flüssigkeit beschränken sich oft in ihrer Wirkung nicht auf die Benetzung, sondern es findet eine Einlagerung des einen Stoffs zwischen die Theilchen des anderen statt. Vertheilen sich die Theilchen des starren Körpers unter Verlust ihres Aggregatzustandes zwischen jene der Flüssigkeit, so resultirt Lösung, tritt umgekehrt Flüssigkeit in den starren Körper ein, dessen Theilchen auseinanderdrängend, so ergiebt sich Quellung. Beide Vorgänge sind vorzugsweise von der Temperatur, nicht aber, soweit nachweisbar, von chemischen Affinitäten abhängig. Durch Aenderung der Temperatur lassen sie sich öfter unmerklich in einander überführen.

e) Feste Körper untereinander.

Die specifischen Anziehungskräfte, welche feste Körper auf andere ausüben, können in vollem Umfang nur zum Ausdruck kommen,

wenn die Theilchen des einen durch Lösung beweglich geworden sind. Die Adsorption von gelösten Stoffen seitens eines in die Lösung eingetauchten Körpers, z. B. der Farbstoffe durch Thierkohle, ist je nach der Qualität der zusammengebrachten Stoffe sehr verschieden, eine Erklärung durch Bildung einfacher chemischer Verbindungen für die grosse Mehrzahl der Fälle nicht möglich. Soweit ähnliche Erscheinungen genauer verfolgt sind, so durch Ostwald[1]), ist die Grösse dieser „Adsorption" von der Concentration der dargebotenen Lösung in erster Linie abhängig, ähnlich, wie dies oben für die Tinction gezeigt wurde.

Die Zahl hierhergehöriger Erscheinungen ist überraschend gross. Hierher gehört die Adsorption von Farbstoffen, Riechstoffen, Eiweisskörpern, Zucker, Alkaloiden, ungeformten Fermenten durch poröse oder feine pulverförmige Körper, als: Kohle, gepulverten Kalk, Ackererde, Quarzsand, Hydrophan, künstlich erzeugte amorphe Niederschläge namentlich colloider Stoffe. Hierher ist ferner zu zählen die Tinctionsfähigkeit der verschiedenen thierischen und pflanzlichen Gewebe, und wohl auch die eigenthümliche Fähigkeit ungelöster Eiweisskörper, während des Quellens ungeformte Fermente aufzunehmen, wie z. B. Fibrin das Pepsin.

Die angeführten Fälle zeigen, dass zwischen Gasen, Flüssigkeiten und starren Körpern in mannigfacher Variation Anziehungskräfte wirksam sind, welche weder rein mechanischer Natur sind, noch auch mit den chemischen Affinitäten zusammenfallen, da sie nicht dem Gesetz der constanten und multiplen Proportionen folgen. Damit soll jedoch nicht gesagt sein, dass dieselben den eigentlichen chemischen Affinitäten entgegenzusetzen seien. Vielmehr kann man schon jetzt zahlreiche Uebergänge von den bei Lösung, Quellung, Adsorption u. s. w. entstehenden „mechanischen" Verbindungen zu echten chemischen Verbindungen namhaft machen. Die gegenseitige Stellung dieser Arten von Verbindungen kann kaum besser gekennzeichnet werden, als dies durch Liebig[2]) bereits vor mehr denn 40 Jahren geschehen ist. In seinen „Untersuchungen über einige Ursachen der Säftebewegung im thierischen Organismus", worin er die Benetzbarkeit als eine Form von chemischer Affinität bezeichnet, heisst es auf S. 24: „Die Ursache, welche bei unmittelbarer Berührung der kleinsten Theilchen ungleichartiger Materien, oder wenn sie sich in unmessbar kleinen Entfernungen von einander befinden, einen Wechsel in der Lage dieser kleinsten Theilchen oder ihren

1) Physikalische Chemie. I. Bd. S. 789.

2) Braunschweig 1848.

Eigenschaften hervorbringt, oder die sich als Widerstand gegen einen solchen Orts- und Eigenschaftswechsel äussert, bezeichnen wir mit chemischer Kraft' — und wenn wir gewohnt sind, den Begriff der Verwandtschaft nur auf solche Vorgänge zu beschränken, wo ein Wechsel in den Eigenschaften der ungleichartigen Materien durch unsere Sinne wahrnehmbar ist, wo sich zwei Körper, z. B. Schwefelsäure und Kalk oder Schwefelsäure und Quecksilber, mit einander verbinden, dagegen Erscheinungen der genannten Art gewöhnlich auf andere Weise bezeichnen und erklären, so liegt dies lediglich in der unvollkommenen Auffassung von dem Wesen einer Naturkraft." „Die chemische Verbindung ist nur einer der Effecte der Affinität."

Die bisher bekannt gewordenen Thatsachen lassen es als nicht unwahrscheinlich erscheinen, dass die „chemische Kraft", die bei der Gasabsorption, Lösung, Diffusion, Quellung, Adsorption thätig ist, von äusseren Einflüssen als Temperatur, Druck (und Concentration) in einer Weise abhängt, dass alle diese Vorgänge als denselben oder doch ähnlichen Gesetzen folgend anzusehen wären. Das Bedürfniss, für diese Form chemischer Verwandtschaft einen Namen zu besitzen, hat schon vielfach seinen Ausdruck in speciellen Bezeichnungen gefunden, die jedoch, entweder weil zu sehr von speculativen Betrachtungen beeinflusst, oder allzu sehr auf einen bestimmten Fall beschränkt, keine allgemeinere Annahme gefunden haben. Die von Ostwald gewählte Bezeichnung „mechanische Affinität" scheint mir diesem Bedürfnisse am besten zu entsprechen, da sie der Thatsache Ausdruck giebt, dass die in Rede stehenden Erscheinungen „einen vollkommenen Uebergang mechanischer Vorgänge zu chemischen darstellen".[1])

8. *Die Quellung von Thierblase in Salzlösungen.*

Die oben vorgeführten Versuche über Quellung von Leimgallerte in Lösungen ergaben eine unerwartete Mannigfaltigkeit der Erscheinungen.

Bringen wir eine trockene Leimscheibe in die wässrige Lösung eines Körpers A, so kann dieselbe 1. Wasser und den gelösten Körper in demselben Verhältnisse aufnehmen, so dass sie hinterher von einer Lösung durchtränkt ist, die den gleichen Gehalt hat, wie die ursprüngliche, oder aber 2. es kann von A mehr zur Aufnahme gelangen als von Wasser, so dass die durchtränkende Lösung eine höhere Concentration besitzt. Ersterer Fall ist bei Quellung in Salz-

1) Ostwald hat an dieser Stelle zwar nur die „Adsorption" im Auge. Er passt jedoch in gleicher Weise für alle oben angeführten Beziehungen, als Lösung, Gasabsorption, Diffusion in Lösungen u. s. w.

lösungen, letzterer in Farbstofflösungen verwirklicht. Es kann aber 3. die Anwesenheit des Körpers A die Aufnahmsfähigkeit für Wasser steigern, — so bei niedrigen Concentrationen von Alkohol- und Salzlösung, oder 4. sie kann dieselbe vermindern, — so bei höheren Concentrationen derselben Lösungen. Diese Fälle verwirklichen nur einen Theil der Möglichkeiten, welche sich daraus ergeben, dass die Aufnahme des Lösungsmittels und des gelösten Körpers unabhängig von einander erfolgen, sich gegenseitig unterstützen oder behindern kann. Wahrscheinlich wird eine weitere Untersuchung noch andere Combinationen aufdecken. Von Interesse sind die beiden Grenzfälle, wo ein quellbarer Körper blos Wasser und nicht einen bestimmten gelösten Stoff aufzunehmen vermag, wie z. B. die von Pfeffer[1]) zu osmotischen Versuchen benutzten Niederschlagsmembranen, welche wohl Wasser, nicht aber jene bestimmten Salze durchlassen, durch deren Zusammentreten die Niederschlagsmembran entstand, und jener andere Grenzfall, wo zwar der gelöste Körper, nicht aber Wasser zur Aufnahme kommt — ein Verhalten, welches in der Adsorption von gelösten Stoffen durch starre Körper, z. B. Kohle, ohne dass gleichzeitige Wasseraufnahme nachweisbar ist, gegeben erscheint.

Denken wir uns nun aber, dass eine quellbare Masse nicht aus einem einzigen quellbaren chemischen Körper, sondern aus mehreren innig gemengten gebildet wird, dass dieselbe von einer Lösung durchtränkt wird, deren chemische Beschaffenheit bei Aufnahme von Stoffen in Betracht kommen muss, dass überdies in diese gequollene Masse ungelöste Theilchen anderer fester oder flüssiger Stoffe eingelagert sind, welche vermöge ihrer chemischen Verwandtschaft und Oberflächenwirkungen alle in diesem Gemenge stattfindenden Vorgänge beeinflussen können, so ergiebt sich eine Fülle von Möglichkeiten, die jetzt noch geradezu als unübersehbar erscheint. Und ein solches Gemenge ist thatsächlich das Protoplasma der lebenden Zelle. Für die Deutung der im Protoplasma sich abspielenden Vorgänge wird daher nicht die äussere morphologische Aehnlichkeit mit Erscheinungen an künstlich herstellbaren Gemengen, sondern nur eine Betrachtungsweise von dauerndem Werth sein, welche alle ins Spiel kommenden Factoren, namentlich auch die „mechanischen Affinitäten“ berücksichtigt.

Um auf diesem Wege zur Erkenntniss der „Mechanik des Protoplasmas“ zu gelangen, bedürfte es vor Allem einer genauen Kenntniss der „mechanischen“ Affinitäten der einzelnen Zellbestandtheile.

---

1) Osmotische Untersuchungen. Leipzig 1877. S. 5.

Was in dieser Richtung bekannt ist, kann vorerst nur als spärlich bezeichnet werden. Immerhin zeigen die von den Histologen bei Einwirkung von Säuren, Basen, Metallsalzen und anderen Stoffen beobachteten Veränderungen der zelligen Elemente, dass hier die grösste Mannigfaltigkeit besteht.

Nachstehend theile ich einige Versuche mit, welche trotz ihrer Unvollständigkeit doch insoweit Neues bringen, als sie zeigen, dass für die Quellung geformter Gewebsbestandtheile dieselben Gesetze maassgebend sind, die sich bei den genauer anzustellenden Versuchen an Leimgallerte ergeben haben. Es sind dies Versuche mit Thierblase, die im Anschluss an einige wenige Beobachtungen Chevreul's und Liebig's[1]) angestellt, mir zuerst die merkwürdige Thatsache zur Kenntniss brachten, dass die Quellung in verdünnten Salzlösungen zu einer grösseren Gewichtssteigerung führen kann, als die Quellung in Wasser, und so den Ausgangspunkt zu den mitgetheilten Untersuchungen mit Leim- und Agargallerte als einem homogenen und darum einwurfsfreien Materiale bildeten.

Was die Ergebnisse solcher Quellungsversuche mit nicht homogenem, porösem Material als weniger sicher erscheinen lässt, ist die Unvermeidlichkeit derjenigen Form von Imbibition, die Fick als capilläre bezeichnet. Da Thierblase vorwiegend aus Bindegewebe und glatten Muskeln besteht, so kommt, speciell bei letzteren, vielleicht auch noch die Imbibition durch Endosmose[2]) in Frage. Eine weitere Fehlerquelle ist die Löslichkeit bestimmter Gewebsstoffe in manchen Salzlösungen, wodurch einige meiner Versuche minder brauchbar wurden. Aus allen diesen Gründen können Versuche dieser Art nur mehr einen orientirenden Charakter haben, sind aber insofern von besonderem Werth, als sie mehr unmittelbar Rückschlüsse auf die im Thierkörper gegebenen Verhältnisse gestatten.

Die Ausführung der Quellungsversuche war ähnlich den mit Leim angestellten. Aus zarter trockener Schweinsblase wurden an fett- und gefässfreien Stellen viereckige Stücke ausgeschnitten, gewogen, in die zur Prüfung bestimmten Lösungen gebracht, nach einer bestimmten Zeit herausgenommen, zwischen gutem Filterpapier abgetrocknet und wieder gewogen, und nun Quellenlassen und Wägen so oft wiederholt, bis weitere Quellung keine Gewichtszunahme mehr bewirkte. Letzterer Zeitpunkt wurde bei mittlerer Zimmertemperatur in der Regel in 4—5 Tagen erreicht.

1) Vgl. Liebig, Untersuchungen über einige Ursachen der Saftbewegung u. s. w. Braunschweig 1846.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVII. Bd. S. 396.

Die verwendeten Salzlösungen waren solche, die 10, 20 und 30 g Salz in 100 ccm Lösung enthielten.

Die nachstehende Tabelle giebt eine Uebersicht der einschlägigen Versuche. Die angeführten Zahlen sind die gefundenen Quellungsmaxima, sie geben an, wie viel Gewichtstheile Lösung ein Theil der lufttrockenen Membran in maximo aufnahm. Vorausgesandt sei die Bemerkung, dass bei 3 Versuchen, wo die Blase in destillirtes Wasser gebracht wurde, die Wasseraufnahme 1,68, 1,55 und 1,46, somit im Mittel 1,56 Theile betrug.

Salz	10 Proc.		20 Proc		30 Proc.	
	Vers.	Mittel	Vers.	Mittel	Vers.	Mittel
Ammonsulfat	1,07	1,07	0,61	0,59	0,29	0,29
Ammonsulfat	1,07		0,57		0,30	
Natriumsulfat	1,14	1,11	—	—	—	—
Natriumsulfat	1,08		—	—	—	—
Kaliumsulfat	1,25	1,20	—	—	—	—
Kaliumsulfat	1,16		—	—	—	—
Natriumcitrat	—	—	—	—	0,32	0,31
Natriumcitrat	—	—	—	—	0,31	
Magnesiumsulfat	1,06	1,12	0,86	0,88	0,38	0,41
Magnesiumsulfat	1,18		0,90		0,44	
Natriumacetat	—	—	—	—	0,79	0,83
Natriumacetat	—	—	—	—	0,87	
Ammoniumchlorid	1,22	1,29	0,82	0,94	—	—
Ammoniumchlorid	1,39		0,96		—	—
Ammoniumchlorid	1,27		1,08		—	—
Ammoniumchlorid	—		0,92		—	—
Natriumchlorid	1,39	1,44	1,26	1,27	1,06	0,99
Natriumchlorid	1,49		1,28		0,93	
Natriumchlorid	—		—	—	0,99	
Kaliumchlorid	1,27	1,28	1,39	1,38	—	—
Kaliumchlorid	1,28		1,38		—	—
Natriumnitrat	1,79	1,78	1,43	1,50	1,49	1,52
Natriumnitrat	1,78		1,59		1,55	
Natriumchlorat	—	—	—	—	1,42	1.42
Natriumchlorat	—	—	—	—	1,42	
Kaliumnitrat	1,58	1,59	1,50	1,47	—	—
Kaliumnitrat	1,60		1,44		—	—
Natriumbromid	—	—	—	—	2,05	2,06
Natriumbromid	—	—	—	—	2,07	
Magnesiumnitrat	1,78	1,78	2,28	2,31	—	—
Magnesiumnitrat	1,64		2,34		—	—
Magnesiumnitrat	1,82		—	—	—	—
Magnesiumnitrat	1,88		—	—	—	—
Magnesiumchlorid	2,33	2,29	2,80	2,73	2,44	2,49
Magnesiumchlorid	2,24		2,66		2,54	

Für den Vergleich dieser Zahlen untereinander kommt die capilläre Imbibition nicht in Betracht, da dieselbe bei den verschiedenen Salzen annähernd die gleiche Gewichtsvermehrung bedingt. Die grossen beobachteten Unterschiede sind somit auf die echte Quellung

und endosmotische Imbibition zu beziehen. Der Antheil, den diese zwei Momente an der Gewichtszunahme haben, lässt sich nicht gesondert feststellen. Es hat dies jedoch insofern nur geringere Bedeutung, als die endosmotische Aufnahme einer Lösung durch eine geschlossene porenfreie Membran hindurch die vorhergehende Aufnahme derselben seitens letzterer, also eine entsprechende Quellung der Membran voraussetzt, die endosmotische Imbibition daher im gleichen Sinne wie die echte Quellung verlaufen dürfte.

Aus den gegebenen Daten lässt sich leicht entnehmen, dass bei der Quellung von thierischer Membran dieselben zwei Momente wirksam sind, wie bei der Quellung des Leims:

1. die Wasserattraction, d. h. die mechanische Affinität, welche zwischen den Wassertheilchen und den Theilchen der gelösten Substanz besteht und in ihrer Gesammtwirkung wesentlich von der Qualität und Zahl der letzteren abhängt. Wie in früheren Untersuchungen, betreffend das Verhalten gegen Colloidstoffe, zeigt sich hier die Wasserattraction der Salze der zwei- oder dreibasischen Säuren jener der einbasischen weit überlegen. Während Chloride, Nitrate, Chlorate, Bromide die Wasseraufnahme entweder kaum hemmen oder gar unterstützen, ist bei Sulfaten und Citraten eine ausgesprochene Behinderung derselben vorhanden. Die Acetate nehmen auch hier eine mittlere Stellung ein. Bei den stärker wasserentziehenden Salzen tritt auch die Steigerung dieser Wirkung mit Zunahme der Concentration sehr auffällig in Erscheinung.

2. bestimmte Beziehungen zwischen der Membran und dem gelösten Salz, welche zum Theil der Wasserattraction entgegenwirken oder diesen Einfluss übercompensiren. Diese Beziehungen, die am einfachsten als Affinitäten von Membranbestandtheilen zu den Salztheilchen gedeutet werden, die zur Bildung „mechanischer“ Verbindungen von anderem, und zwar höherem Quellungsvermögen führen, kommen bei den Magnesiumsalzen der Salpeter- und der Salzsäure [1]) am allerausgesprochensten zur Geltung, wo in allen Concentrationen, die untersucht wurden, eine viel grössere Gewichtszunahme als in Wasser eintrat. Ihnen zunächst steht als quellungsbegünstigend das Natriumbromid, während die Chloride in den höheren Concentrationen [2]) schon deutlich quellungshemmend wirken.

Aus dem Zusammenwirken beider Momente ergiebt sich, dass

1) Versuche über die Quellung von Leimplatten in diesen Magnesiumsalzen ergaben darum kein Resultat, weil die Leimplatten rasch zerflossen.

2) Die Versuche mit Chlorammonium sind wegen seines Vermögens, auch in höheren Concentrationen Myosin zu lösen, minder beweiskräftig.

bei diesen Salzen eine bestimmte Concentration für die Quellung die günstigste ist. Wie verschieden die Lage dieses Quellungsmaximums ist, kann daraus ersehen werden, dass es bei den Sulfaten und Citraten sicher unter 10 Proc., bei den Magnesiumsalzen mit einbasischen Säuren bei 20 Proc. oder darüber liegt.

9. *Physiologische Bemerkungen.*

Oben wurde erwähnt, dass die chemische und physikalische Beschaffenheit jenes Stoffgemenges, welches unter dem Namen Protoplasma als derjenige Theil der Zellen gilt, von dem alle Lebenserscheinungen ausgehen, eine solche ist, dass sie dem Spiel „mechanischer Affinitäten" im höchsten Grade günstig erscheint. Wenn daher die neuere physiologische Forschung vielfach Erscheinungen kennen gelehrt hat, welche man als einer directen physikalischen oder chemischen Erklärung unzugänglich auf „vitale" Vorgänge im Protoplasma bezieht, so erscheint eine solche Deutung jetzt überall dort einer neuen Prüfung bedürftig, wo man nicht von vornherein die Möglichkeit einer Erklärung aus ins Spiel kommenden „mechanischen" Affinitäten ausdrücklich in Rechnung gezogen hat. Es wäre leicht eine lange Reihe von physiologischen, pharmakologischen und pathologischen Thatsachen anzuführen, wo sich die Deutung in solchem Sinne möglicherweise als fruchtbar erweisen wird. Es betrifft dies namentlich alle jene Lebensvorgänge, wo man genöthigt ist, den lebenden Zellen ein Wahlvermögen in Betreff der Aufnahme oder Fernhaltung ihnen zugeführter Stoffe zuzuschreiben.

Da im Augenblick eine solche Aufzählung nur den Werth von „Anregungen" haben könnte, so verzichte ich darauf mit dem Vorbehalt, auf jene einschlägigen Fragen, die das pharmakologische Gebiet berühren, ein anderes Mal zurückzukommen. Doch möchte mir gestattet sein, schon jetzt auf einen in dem Grenzgebiet von Physiologie und Pharmakologie gelegenen Vorgang näher einzugehen, welcher, weil genauer bekannt, eine Anwendung der an todtem Material aufgedeckten Beziehungen von Quellung und Adsorption, speciell in Betreff der Salze, zu machen gestattet. Es ist dies die Resorption der Salze im Darm.

Durch Untersuchungen, welche in Heidenhain's Institut von Leubuscher[1]), Gumilewski[2]) und Röhmann[3]) über die Re-

1) Studien über Resorption seitens des Darmkanals. Jena 1885.
2) Pflüger's Archiv. XXXIX. Bd. S. 556.
3) Ebenda. XLI. Bd. S. 411.

rption von Salzen im Darm des Hundes angestellt worden sind, ist ıtgestellt worden:

1. dass die Aufnahme von Salz und von Wasser aus einer einführten Salzlösung eine unabhängig von der anderen erfolgt;

2. dass die Wasseraufnahme aus einer Salzlösung ihr Maximum i einem bestimmten geringen Salzgehalt findet, dass die Aufnahme n destillirtem Wasser, sowie von Wasser aus einer concentrirten lzlösung hinter diesem Maximum zurückbleibt;

3. dass die Menge des aufgenommenen Salzes, unabhängig von r gleichzeitigen Wasseraufnahme oder im Gegensatz zu derselben, t der Concentration der Salzlösung steigt.

Wie gross die Uebereinstimmung der Vorgänge bei der Resorpn von Salzlösung im Hundedarm mit den bei der Quellung oben ıtgestellten Vorgängen ist, erhellt am besten daraus, dass die formuten Sätze wörtlich auch für die Quellung von Leim in Salzlösung iltigkeit haben. Dass diese Aehnlichkeit keine blos formale ist, e sie zwischen manchen physikalischen Vorgängen, z. B. dem Gesetze r Verbreitung der Wärme in einem Körper und der Diffusion von lösten Stoffen, besteht, wird schon durch die Natur der resorbirenn Darmfläche nahegelegt. Ist ja doch der eigentlich resorbirende ›parat, das Darmepithel, mit Quellbarkeit ausgestattet. Dieses verlt sich sonach, wenn es mit einer Salzlösung benetzt wird, so wie ı quellbarer Körper, der in eine solche Lösung getaucht wird.

Ein Unterschied ist nur darin gegeben, dass die Epithelzellen s aufgenommene Salz nicht einfach aufspeichern, sondern nach der deren Seite an Lymphe und Blut abgeben. Es kann wohl sein, ss dieser Theil des Resorptionsvorgangs vitaler Natur ist, für ausmacht kann dies nicht gelten. Es ist noch manche andere Möghkeit denkbar, was ich nicht weiter ausführen will. Jedenfalls sind sere Kenntnisse von den durch mechanische Affinitäten erzeugten wegungen, wie es die Osmose ist, noch allzu unvollständig, um, ;nigstens was die Salze betrifft, mit Sicherheit den Resorptionsvorng als wesentlich durch Lebensäusserung von Zellen, d. h. durch ihnen sich abspielende chemische Vorgänge unbekannter Natur dingt anzusehen.

Zum Schluss sei mir noch gestattet, statt weitere Beispiele anführen, auf die Förderung hinzuweisen, die unsere Vorstellungen er die elective Thätigkeit secernirender Drüsen durch die neuge›nnenen Gesichtspunkte erfahren dürften. Muss es ja als ein Fortıritt erscheinen, diese „elective Thätigkeit" in das Gebiet einfacher emisch-physikalischer Deutung einbezogen zu sehen. Den Beweis

dafür im einzelnen Falle zu führen, z. B. die specifischen Adsorptionsaffinitäten der Nierenepithelien für „harnfähige“ Stoffe klarzustellen, ist im Augenblick allerdings schwierig. Es muss eben systematisch das Verhalten der wesentlichen Zellenbestandtheile gegen Lösungen quantitativ geprüft und dabei die allgemein wirksame Wasserattraction einerseits, die Affinität der Gewebsbestandtheile zu dem gelösten Körper andererseits wohl auseinandergehalten werden. Was man bisher über die Quellungsverhältnisse der Blutkörperchen, Muskeln, der Linse u. s. w. erfahren hat, lässt für die Regel das Zusammenwirken beider Momente vermuthen. Die quantitative Klarstellung dieser Verhältnisse mag zunächst eine schwierige und undankbare Aufgabe sein. Aber da ein anderer Weg, der zu einer sicheren Erkenntniss führte, nicht abzusehen ist, so wird auch diese Aufgabe jene eingehende Bearbeitung finden müssen, die sie bei ihrer Wichtigkeit reichlich verdient.

XVII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

26. Ueber Aufnahme und Vertheilung des Chloroforms im thierischen Organismus.

Von

Dr. Julius Pohl,
Assistenten des Instituts.

I.

Das Symptomenbild der Narkose, welches seit Einführung des Aethers und Chloroforms als Anaesthetica alltäglich zur Beobachtung gelangt, hat zahlreiche Forscher zu Studien und Theorien über das Wesen desselben angeregt.

Eine kurze Uebersicht lehrt, welch verschiedenartige Vorstellungen über die Ursache der Narkose geäussert worden sind.

Eine Reihe von Beobachtern hielt die Narkose für die Folge einer indirecten Beeinflussung des Centralnervensystems.

So glaubte Ferran[1], das Chloroform wirke nur peripher auf die Nerven der Nasenschleimhaut.

Faure[2] nimmt eine Erregung des N. vagus mit consecutivem Circulationsstillstand in den Lungengefässen und Coagulation des Blutes daselbst an. Chloroform selbst werde ins Blut gar nicht aufgenommen. Dieulafoy und Krishaber, sowie Claude Bernard[3] wiederlegten diese Anschauungen. Letzterer zeigte ferner, dass die Auffassung der Narkose als Folgeerscheinung von Circulationsstörungen (Anämie, Hyperämie) im Gehirn unrichtig sei, dass die Anämie eben Folgeerscheinung und nicht Ursache der Narkose sei. Vielfach wurde die Chloroformanästhesie mit der Erstickungsanästhesie identificirt, indem man entweder auf die eben berührten Veränderungen der Cir-

1) Citirt nach Claude Bernard, Leçons sur les anesthésiques. p. 86.

2) Archiv. génerales 1858.

3) Leçons sur les anesthésiques. Paris 1875. p. 67 sq.

culation Gewicht legte, oder aber eingreifende Veränderungen oder Zerstörungen der die Sauerstoffzufuhr besorgenden rothen Blutkörperchen annahm.

Die klassischen Versuche von Claude Bernard, der nach directer Inhalation des Chloroforms durch die Trachea alle asphyktischen Erscheinungen vermisste[1]), der zeigte, dass in Bezug auf den Blutreichthum das narkotisirte Hundehirn ein ganz anderes Bild gewährt als das asphyktische, die Studien Knoll's[2]), der die typischen Unterschiede der Respirationscurve in der Narkose und der Dyspnoe feststellte, haben diese Theorie wohl für immer beseitigt. Seitdem ist Dank den Arbeiten von Claude Bernard, Flourens, Bernstein, Hitzig und Albertoni die Ansicht, dass das Chloroform wie die übrigen Anaesthetica eine specifische Wirkung auf das centrale Nervensystem enthalte, das Blut hingegen nur die Rolle eines Chloroformträgers spielt, zu allgemeiner Annahme gelangt.

So vielfach auch die gleichartige Einwirkung des Chloroforms auf die verschiedenartigsten Organismen, seien sie Thiere oder Pflanzen, als lähmendes, bewegungshemmendes Agens beobachtet wurde, so ist relativ wenig über den Grund und die näheren Vorgänge bei dieser Thatsache bekannt geworden. In dieser Richtung sind folgende Theorien anzuführen. Hermann[3]) meinte in Weiterentwicklung einer von Harless und Bibra geäusserten Anschauung, dass das Protagon des Gehirns der Angriffspunkt der Anaesthetica sei, und dass die verschiedene Intensität der einzelnen anästhesirenden Mittel ihrem verschiedenen Lösungsvermögen für Protagon parallel gehe. Claude Bernard[4]) hat die Veränderungen, die der quergestreifte Muskel erfährt, der einem Chloroformstrom ausgesetzt worden, herangezogen, um hieraus ein Bild für die Vorgänge in den Ganglienzellen und Nervenfasern zu gewinnen. Sowie der Muskel ausserhalb des Körpers einer Art Coagulation, bei flüchtiger Einwirkung einer „Semicoagulation“ verfalle, die wieder rückgängig gemacht werden kann, so könnte sich Aehnliches in der Nervenzelle ereignen. Auch Binz[5]), der bei Behandlung von Hirnschnitten mit narkotisirenden Stoffen Zellveränderung gesehen hat, findet in dem „leichten Gerinnen“ des Protoplasmas der Ganglienzellen „den plastischen Ausdruck“ der Nar-

1) l. c. S. 96.

2) Sitzungsber. d. k. k. Akademie der Wissensch. zu Wien. LXXIV. Bd. S. 244.

3) Archiv f. Anat. u. Physiologie 1866. S. 27.

4) l. c. S. 154 u. 155.

5) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. VI. Bd. S. 310 und Vorlesungen über die Pharmakologie. S. 234 u. 235.

kose. Zur Beantwortung der Frage nach den elementaren Veränderungen des Nervensystems unter dem Einfluss des Chloroforms fehlt eine sichere, über das Hypothetische hinausgehende Erkenntniss der Art, Form und Menge, in welcher das Chloroform im Blute kreist und den nervösen Apparaten zugeführt wird. Dieses Moment ist deswegen von Wichtigkeit, weil es über die Geschwindigkeit und Stärke der Aufnahme und Abgabe des Chloroforms an die Gewebe entscheidet, weil es ferner einen Anhaltspunkt liefert, über die Möglichkeit der vermutheten morphologischen Störungen in der Nervenzelle. Erwägt man nun die Möglichkeiten des Verhaltens des Chloroforms im Blut, so lassen sich a priori zwei annehmen. Entweder ist das Chloroform im Blute gleichmässig vertheilt, wie von Wasser oder einer Salzlösung absorbirt, oder aber es wird vorwiegend durch die morphotischen Bestandtheile des Blutes gebunden.

Der Wunsch, zur Klarstellung dieser Frage etwas beizutragen, veranlasste mich, systematisch quantitative Chloroformbestimmungen im Blute narkotisirter Thiere vorzunehmen.

II. Methode der quantitativen Chloroformbestimmung im Blute und den Geweben.

Die umfassendste Arbeit über die quantitative Chloroformbestimmung wurde im Jahre 1867 von Schmiedeberg[1]) geliefert. Seiner Angabe entnehme ich, dass bereits 1849 Ragsky die Zersetzung des Chloroforms zu Chlor, Chlorwasserstoffsäure und Kohlensäure in der Glühhitze zum quantitativen Chloroformnachweise im Blute benutzt hat. An den auf demselben Princip beruhenden quantitativen Chloroformbestimmungen von Lallemand, Perrin und Duroy übt Schmiedeberg[2]) gründliche Kritik, wobei er zum Schlusse kommt, dass das von den genannten Autoren eingeschlagene Verfahren zu Bestimmungen im Blute und Organen unbrauchbar ist.[2]) Die von Schmiedeberg benutzte Methode bestand im Leiten der Chloroformdämpfe über glühenden Kalk und Titration des entstehenden Chlorcalciums.

Zweifel[3]) benutzte die Hoffmann'sche Carbylaminreaction zum quantitativen Chloroformnachweis im Blut. Gréhant und Quinquaud[4]) destillirten das Blut im Vacuum, schüttelten aus dem Destillat

1) Ueber die quantitative Bestimmung des Chloroforms im Blute und sein Verhalten gegen dasselbe. Archiv der Heilkunde. 1867. S. 273.

2) l. c. S. 292.

3) Archiv f. Gynäkologie. XII. Bd. Heft 2.

4) Compt. rendus. Vol. XCVII. p. 753.

das Chloroform mit Wasser aus, bestimmten dann in mit Kohlensäure gefüllten Röhren die Reductionskraft aliquoter Theile dieses Destillats gegenüber Kupferacetatlösung, deren Titer vorher festgestellt worden war.

Zur Chloroformbestimmung im Wasser erhitzten Chancel und Parmentier[1]) dasselbe in verschlossenen Gefässen mit wässrigem oder alkoholischem Kali durch Stunden bei Siedetemperatur. Bei der Wahl der von mir zu befolgenden Methode musste ich mich für diejenige entscheiden, die alles Chloroform wiederfinden lässt und gleichzeitig physiologischen Versuchen anpassbar ist.

Da die Methode von Gréhant und Quinquaud gewiss leicht zu Verlusten führt, die von Chancel und Parmentier direct mit Blut unausführbar ist, so benutzte ich das Princip der Schmiedeberg'schen Bestimmung.

Auch ich habe also das Chloroform durch Glühen zersetzt, die entstehenden Zersetzungsproducte gebunden und als Chloride titrirt. Zur Bindung wurde nach Zulkowsky[2]) chlorfreie Magnesia benutzt. Dieselbe wurde in grösseren Mengen mit Wasser angerührt, getrocknet, geglüht und dann so zertheilt, dass sie in kleine, 1—3 mm Durchmesser besitzende Stückchen zerfiel, und als solche aufbewahrt. Zur quantitativen Chloroformbestimmung benöthigt man eine Woulf'sche Flasche, durch deren beide dicht mit Korken verschlossene Tubuli zwei mit Hähnen versehene Röhren gehen. Die eine, die zum Eintreten der durchgesogenen Luft dient, endet am Boden der Flasche unter dem Niveau des Blutes, die andere, abführende Röhre endet sofort unter dem Pfropf und kann nach oben mit dem Verbrennungsrohre in Verbindung gebracht werden. Um Kautschuckverbindungen zu vermeiden, wird diese Verbindung durch einen Quecksilberverschluss hergestellt.

Die 5—10 mm Durchmesser besitzende Verbrennungsröhre, in einer Länge von 2—3 Decimeter mit der Magnesia dicht gefüllt, steht auf der einen Seite mit der Woulf'schen Flasche, auf der anderen mit einer mit chlorfreier Natronlauge beschickten Vorlage in Verbindung, die wiederum mit einem wassergefüllten Reservoir verbunden ist. Ein Versuch gestaltet sich nun folgendermaassen. Zuerst bringt man die Verbrennungsröhre in den Verbrennungsofen, verbindet sie mit der Natronvorlage und erhitzt unter stetem Luftdurchleiten (durch Abfliessen von Wasser aus dem Reservoir) bis zum Glühen der Magnesia. Die Woulf'sche Flasche, in der man vorher durch Ansaugen die Luft verdünnt hat, wird nun mit der Flüssigkeit, in der das Chloroform bestimmt werden soll, beschickt und bei geschlossenen Hähnen und eingestelltem Luftstrom durch den Quecksilberverschluss mit der glühenden Magnesiaröhre verbunden. Sodann öffnet man zuerst den Hahn des Zuleitungsrohres, hierauf den Hahn des ableitenden Rohres und lässt fortan einen langsamen Luftstrom (60 bis

---

1) Compt. rend. Vol. C. p. 773.

2) Monatshefte f. Chemie. 1884.

90 Blasen in der Minute) durch den Apparat streichen. Nach vollendeter Verbrennung wird die Magnesia in Salpetersäure gelöst und nach Volhard mit $^1/_{10}$-Normalsilberlösung titrirt. 1 ccm derselben entspricht 0,003983 g Chloroform.

Um die Verwendbarkeit der Methode und die Grenzen der Nachweisbarkeit des Chloroforms festzustellen, wurden zuerst Versuche mit reinem — alkohol- und wasserfreiem —, aus Chloralhydrat dargestelltem Chloroform angestellt.

A. Wasserversuche.

Versuch	Gewogene Chloroformmenge in Grammen	Wiedergefundenes Chloroform in Grammen	Wiedergefundenes Chloroform in Proc.
I.	0,1769	0,1757	**99,33**
II.	0,1753	0,1740	**99,2**
III.	0,16005	0,1605	**100,2**
IV.	50 ccm Wasser + 0,2793	0,2780	**99,93**

Dass man aus Blutserum, dem Chloroform hinzugefügt worden ist, alles Chloroform wiederfindet, lehren Schmiedeberg's Versuche Nr. 7 und 8.[1])

B. Blutversuche.

Versuch V. 50 ccm Rindsblut + 50 ccm Wasser + 10 ccm Aether. Die lackfarbene Lösung wird durch 10 Stunden stehen gelassen, dann filtrirt. Zum Filtrat hinzugefügt

Chloroform . . . . 0,2741 g
(Luft, durchgeleitet durch 13 Stunden)
Wiedergefunden Chloroform . . . . 0,2755 g = **100,5 Proc.**

Versuch VI. 20 ccm Rindsblut + 20 ccm destillirtes Wasser + 0,0970 Chloroform
Nach 8stündigem Luftdurchleiten wiedergefunden 0,0971 „
= **100,1 Proc.**

Versuch VII. 25 ccm Rindsblut + 25 ccm destillirtes Wasser + 0,2267 Chloroform
Nach 12stündigem Luftdurchleiten wiedergefunden 0,2263 „
= **99,8 Proc.**

Versuch VIII. 25 ccm Rindsblut + 25 ccm destillirten Wasser + 0,1642 Chloroform
Nach 12stündigem Luftdurchleiten wiedergefunden 0,1609 „
Nach weit. 9stünd. Luftdurchleiten wiedergefunden 0,0024 „
Im Ganzen 0,1633 „
= **99,4 Proc.**

Man erhält also auch aus Blut bei sehr anhaltendem Luftdurchleiten die gesammte Chloroformmenge wieder.

---

1) l. c. S. 301.

Schmiedeberg, der ähnliche Versuche mit den verschiedenartigsten Variationen, doch mit zumeist kürzerer Dauer des Durchleitens angestellt hat, fand bei Blut stets ein merkliches, meist 4 bis 5 Proc. der hinzugefügten Chloroformmenge betragendes, aber gelegentlich auch noch grösseres Deficit. Am geringsten waren die Verluste, wenn statt atmosphärischer Luft Kohlenoxyd durch das Blut geleitet wurde. Nachdem ich mit blosser Luftdurchleitung zu befriedigenden Resultaten gekommen war, habe ich Versuche in dieser Richtung nicht angestellt.

III. Ist das Chloroform während der Narkose einfach gelöst oder an einen Blutbestandtheil gebunden?

Schmiedeberg folgerte aus seinen Versuchen, dass das Chloroform hartnäckig vom Blute festgehalten werde. Da ich eine ähnliche Erfahrung gemacht habe, indem ich das Chloroform nur nach viel längerem Luftdurchleiten aus Blut als aus wässriger Lösung wiedergewinnen konnte, so musste die Frage nach der Ursache dieser Erscheinung aufgeworfen werden.

Die Erklärung derselben könnte in verschiedener Richtung gesucht werden. Man könnte einmal daran denken, dass die Gegenwart colloider Stoffe im Vergleich mit einer wässrigen Lösung die innere Reibung steigert und dadurch die Abgabe des Chloroforms an den durchstreichenden Luftstrom hemmt. Allein nach Schmiedeberg's[1]) Versuchen mit Blutserum ist die Gegenwart colloider Stoffe gleichgültig; eine gesteigerte innere Reibung liesse sich gewiss durch ein energisches Durchleiten von Luft überwinden. Der Einfluss der corpusculären Elemente durch ihre adsorptiven Eigenschaften (Festhalten und Condensation des Chloroforms an der Oberfläche) wurde durch Lösen derselben umgangen. Da beim Erhitzen des Blutes die entstehenden Coagula Chloroform einschliessen und dem Luftstrom entziehen könnten, so wurde das Erwärmen niemals über 60° gesteigert. Es bleibt also nur die Möglichkeit bestimmter physikalisch-chemischer Bedingungen als Ursache des hartnäckigen Festhaltens von Chloroform im Blut, nämlich die Bindung des Chloroforms an gewisse Blutbestandtheile. Zur Erledigung dieses Punktes ist es nothwendig, genaue Kenntniss der im Blut narkotisirter Thiere vorkommenden Chloroformmengen zu besitzen, um dann zu sehen, in welchem Verhältniss sie zum Lösungsvermögen des Blutwassers für Chloroform stehen. Da in der mir zugänglichen Literatur nur eine

---

1) l. c. S. 301.

einzige Angabe über den Chloroformgehalt des Blutes narkotisirter Thiere von Gréhant und Quinquaud[1]) vorliegt, so habe ich mit oben beschriebener Methode eine Reihe von Bestimmungen ausgeführt. Die Versuchsthiere (Hunde) athmeten ein Chloroform-Luftgemisch, das durch Leiten eines Luftstromes durch eine mit Chloroform beschickte Flasche entstand. Die Narkose wurde stets bis zu völliger Reflexlosigkeit und Muskelerschlaffung geführt, was gewöhnlich binnen 1—2 Minuten erreicht war. Sodann wurde die bereits frei präparirte Carotis durch eine Canüle mit der Woulf'schen Flasche in Verbindung gebracht und ein genügendes Blutquantum einströmen gelassen. Die Flasche war zu dem Zwecke in der Art vorbereitet, dass sie die zum Lösen der Blutkörperchen nöthige Wassermenge enthielt, sie war ferner unvollständig evacuirt und in der Mehrzahl der Fälle mit etwas Quecksilber beschickt, um durch Schütteln mit demselben die Bildung von grösseren Coagulis zu verhindern. Durch Oeffnen des einen Hahns wird nun das Vacuum ausgeglichen, die vorher gewogene Flasche jetzt mit dem Blut gewogen und sodann an die bereits glühende Verbrennungsröhre gebracht. Es sei der erste derartige Versuch etwas breiter dargestellt, die übrigen will ich tabellarisch folgen lassen.

Versuch IX. Dem tief narkotisirten Thier werden 89,25 g Blut entnommen. Nach Durchleiten von circa 15 Litern Luft innerhalb 10 Stunden werden gefunden	0,02815 g	Chloroform
Nach weiterem Durchleiten von 15 Litern in 15 Stunden werden gefunden	0,00477 g	„
Nach weiterem Durchleiten von 15 Litern in 10 Stunden werden gefunden	—	
Im Ganzen in 89,25 g Blut	0,0329	„
=	**0,037 Proc.**	

Es zeigt sich in diesem Versuch gleich wie in jenen, wo direct Chloroform zum Blute hinzugefügt worden ist, dass man lange Zeit und relativ grosse Mengen Luft durch das Blut durchleiten muss, um demselben alles Chloroform zu entziehen. Es wurde daher in allen zu schildernden Versuchen tagelang Chloroform durchgeleitet und die Magnesiaröhren so oft gewechselt, bis eine Probe sich als chlorfrei oder nur mehr in Spuren chlorhaltig erwies. In folgender Tabelle finden sich nun die unter verschiedenen Versuchsbedingungen ausgeführten Bestimmungen zusammengestellt.

---

1) Sie fanden 1 g Chloroform auf 2000 g Blut.

Tabelle I.

Versuchs-nummer	Bemerkungen	Blutmenge in g	Gefundenes Chloroform	
			in g	in Proc.
X.	15 Kilo schweres Thier.	297,32	0,08802	0,029
XI.	—	94,30	0,03648	0,038
XII.	—	142,11	0,0607	0,043
XIII.	7 Kilo schweres Thier.	167,7	0,0748	0,043
XIV.	—	76,7	0,033	0,043
XV.	—	188,39	0,0995	0,052
XVI.	—	249,25	0,1303	0,052
XVII.	10,7 Kilo schweres Thier. Nach 5 Minuten langer Narkose werden entnommen	163,78	0,01573	0,0096
	Nach 1 stündiger Narkose	205,94	0,03704	0,018
XVIII.	7 Kilo schwerer Hund. Nach 8 Minuten Narkose	104,19	0,02708	0,026
	7 Kilo schwerer Hund. Nach 1 stünd. Narkose	104,85	0,04178	0,042
XIX.	13 Kilo schwerer Hund. In tiefer Narkose werden dem schlagenden Herzen durch eine Aspirationscanüle entnommen:			
	aus dem rechten Ventrikel	118,3	0,00697	0,0058
	aus dem linken Ventrikel	150,5	0,0418	0,027
XX.	32 Kilo schwerer Hund. Wird narkotisirt, bis Herzstillstand eintritt, kurz darauf Respirationsstillstand. Das Blut wird gleichzeitig aus beiden Herzhälften entnommen.			
	Aus dem rechten Ventrikel	215,1	0,092	0,042
	Aus dem linken Ventrikel	315,0	0,18337	0,058
XXI.	5½ Kilo schweres Thier. In tiefer Narkose werden aus der Carotis entnommen:	219,95	0,0426	0,02
	Sodann wird eine Trachealcanüle eingeführt, durch dieselbe ein gesättigter Chloroformluftstrom geleitet. Sofort Herzstillstand. Thorax eröffnet. Herz ausgedehnt, prall gefüllt, abortive Contractionen zeigend. Aus dem linken Ventrikel werden entnommen	54,05	0,11992	0,22

Die beobachteten Chloroformmengen schwanken also, wenn wir Versuch XXI nicht in Rechnung ziehen, zwischen 0,01—0,06 Proc., im Durchschnitt 0,035 Proc. Zum Vergleich seien nun gleich die Versuche über die Lösungsfähigkeit des Chloroforms im Wasser und im Blute angeschlossen. Die Wasserversuche wurden in der Art vorgenommen, dass destillirtes Wasser tagelang über Chloroform (absolut reines) stehen gelassen und täglich umgeschüttelt wird. Zu Versuch XXIV wurde Rindsblut in einen Pergamentschlauch gefüllt, derselbe in ein über Chloroform stehendes Chloroformkochsalzwasser gehängt und durch 6 Tage der Diffusion überlassen.

Ein Blick auf die Procentzahlen der Tabelle I u. II lehrt, dass das Blut narkotisirter Thiere weit weniger Chloroform enthält, als seinem Lösungsvermögen, sowie jenem des Blutwassers entspricht.

TABELLE II.

Versuchs-nummer	Autor	Zeit der Diffusion	Chloroform-menge in %	Temperatur
	Chancel u.	—	0,987	0°
	Parmentier	—	0,890	3,2°
	=	—	0,712	17,4°
	=	—	0,705	29,4°
	=	—	0,712	41,6°
XXII.	*Pohl*	6 Tage	0,794	15,4°
XXIII.	=	8 =	0,795	16,0°
XXIV.	= (Blut)	6 =	0,620	15°

Wenn es nun trotzdem Schwierigkeiten schafft, dem Blute alles Chloroform zu entziehen, so folgt daraus mit Nothwendigkeit, dass das Chlorofom im Blut nicht blos im Blutwasser gelöst sein kann, sondern in andersartiger Weise festgehalten werden muss. Diese Bindung könnte nun eine chemische, dann aber nur eine sehr lockere, leicht disociirbare sein. Oder aber, das Chloroform wird infolge physikalischer Eigenschaften des Bluts festgehalten, im Sinne einer mechanischen Affinität (Absorption, Adsorption), wobei der Uebergang zur chemischen Affinität, wie in ähnlichen Fällen[1]), nicht ausgeschlossen werden kann. Schmiedeberg[2]), der in ähnliche Erörterungen eingegangen, vermuthet nun eine Beziehung zwischen Chloroform und den Blutkörperchen. Eine einfache Versuchsanordung gestattet nun den directen Beweis zu führen, dass vorwiegend die rothen Blutkörperchen das Chloroform gebunden enthalten.

Das dem tief narkotisirten Thier entströmende Blut wurde in einer, mit genügender Menge physiologischer Kochsalzlösung beschickten Woulf'schen Flasche aufgefangen, nach intensivem Umschütteln gewogen und 24 Stunden stehen gelassen. Nach dieser Zeit hatten sich die Blutkörperchen abgesetzt; nun wurde die Flasche durch einen Gummischlauch mit einer zweiten evacuirten Woulf'schen Flasche in Verbindung gebracht, das Serum in die zweite Flasche durch Aspiration überströmen gelassen, gewogen und die in beiden Theilen enthaltenen Chloroformmengen bestimmt. War das Chloroform im Blut nur absorbirt und gleichmässig vertheilt, dann mussten den Volumverhältnissen der beiden Theile entsprechende Chloroformmengen gefunden werden. War das Blut hingegen an die rothen Blutkörperchen gebunden, so musste in jenem Theil, der den Blutkörperchenbrei enthielt, eine relativ grössere Chloroformmenge gefunden werden, als im serumhaltigen. Natürlich gelang es nicht in den 24 Stunden, durch die den Blutkörperchen zum Absitzen Zeit gelassen worden, ein völlig blutkörperchenfreies Serum zu gewinnen; doch war immer der weitaus grösste Theil Blutkörperchen als Bodensatz in der ersten Flasche zurückgeblieben.

1) Ostwald, Allgemeine Chemie. I. Bd. S. 790. 2) a. a. O. S. 298 u. 307.

Versuch XXV. Einem tief narkotisirten Hund werden in der Narkose entnommen: Blut 76,7 ccm; hierzu 503,5 phys. NaCl-Lösung, Gesammtgewicht 580,0 g. Hiervon am nächsten Tag entnommen 407,63 ccm (A), zurück bleiben Blutkörperchen und Serum im Gewicht von 172,4 (B).

A enthielt 0,015932 Chloroform = **0,0039 Proc.**,
B = 0,017126 = = **0,0098** =

Nach dem Gewichtsverhältniss von A : B hätte B enthalten sollen 0,00689 Chloroform. B enthält also **2,5** mal mehr Chloroform als A. Gesammtchloroformmenge = 0,033 = **0,043 Proc.**

Versuch XXVI. Dem narkotisirten Thier entnommen:

249,25 Blut. Hierzu
652,45 Salzlösung
901,70 Gesammtgewicht.

Nach 24 Stunden entnommen Serum A 617,85
Zurückbleibender Blutkörperchenbrei B 283,85

A enthielt 0,065126 Chloroform = **0,0010 Proc.**
B = 0,066117 = = **0,0026** =

Dem Gewichtsverhältniss von A : B entsprechend hätte B enthalten sollen: 0,029787. B enthält also **2,6** mal so viel als A. Gesammtchloroformmenge = 0,13124 = **0,05 Proc.**

Bei vorstehenden 2 Versuchen blieb über dem Blutsalzgemisch ein, wenn auch kleines Luftvolum stehen, in welches eine Abgabe von Chloroform hatte stattfinden müssen. Da diese Chloroformmenge immer zu Gunsten des an die Blutkörperchen gebundenen Chloroforms in Rechnung kam, so stellte ich, um die Grösse dieses Versuchsfehlers kennen zu lernen, noch folgenden Versuch an.

Versuch XXVII. Dem narkotisirten Thier entnommen:

148,2 g Blut. Hierzu
498,0 Salzlösung
646,2 Gesammtgewicht.

Nach 2 stündigem Stehenlassen wurde die Woulf'sche Flasche durch nachgegossene Salzlösung ganz gefüllt, die verdrängte Luft in einer mit Olivenöl[1]) beschickten Vorlage aufgefangen. Das Gewicht betrug jetzt 808,7 g.

Nach 24 Stunden werden entnommen Serum A 726,2 g
Zurückbleibender Blutkörperchenbrei . . . B 82,5 g

A enthielt 0,05855 = **0,008 Proc.** Chloroform
B = 0,02668 = **0,032** = =

B enthält also **4** mal so viel Chloroform als A.

In der Vorlage mit Olivenöl wurden gefunden 0,0015 Chloroform. Es ist also der Fehler, der begangen wird, wenn das über der Blutflüssigkeit stehende Luftvolum nicht gesondert berücksichtigt wird, ein minimaler.

---

1) Dass Olivenöl alles durchtretende Chloroform festhält, folgt aus Versuch XXX.

Die drei letzten Versuche ergeben also in übereinstimmender Veise, dass das Chloroform an die morphotischen Betandtheile des Blutes, also an rothe Blutkörperchen orwiegend gebunden ist. Die Versuche sind a potiori beweiend, da das abgehobene Serum nie blutkörperchenfrei zu erhalten var, andererseits der Blutkörperchenbrei noch chloroformarmes Serum nthielt. Nach Feststellung dieser Thatsache ist es wünschenswerth, u erfahren, durch welchen Bestandtheil die Blutkörperchen in so usgesprochener Weise befähigt sind, Chloroform zu binden. Schmieeberg[1]) schon vermuthete eine Betheiligung des Protagons beim Zurückhalten des Chloroforms. Zwar schliesst er aus einem Versuch nit Hundehirnbrei, dem Chloroform hinzugefügt worden war und wo ie Wiedergewinnung des Chloroforms ihm nicht mehr Schwierigkeit nachte, als im Blute, obwohl die Protagonmenge des Hirns eine so eträchtlich grössere ist, dass für diese Bedingungen das Protagon ein „besonderes" Vermögen besitze, Chloroform zu binden. Wohl ber glaubt er den Einfluss des Protagons bei Versuchen nicht zuückweisen zu dürfen, bei denen auf dem Wasserbade bis zur Trockne rhitztes Blut hartnäckig Chloroform zurückhielt. Zur näheren Klartellung dieser Frage habe ich Versuche angestellt, die auf dem Grundatze beruhen, dass von zwei Stoffen, die ein verschieden starkes Abrptionsvermögen für ein Gas besitzen, der mit dem stärkeren beabte in gleichen Zeiten mehr aufnimmt, als der andere, und es dem ntsprechend auch unter allen Bedingungen fester halten wird, als der weite. Ich wählte hierzu krystallinisches Hundehämoglobin und das orzugsweise aus Lecithin und Cholesterin bestehende Aether-Alkoolextract des Blutes.

Versuch XXVIII. Krystallinisches Hundehämoglobin wird in Wasser elöst, in einen Pergamentschlauch gefüllt; derselbe wird in ein mit getttigtem Chloroformwasser gefülltes Gefäss gesenkt und durch 12 Tage er Diffusion überlassen. Sodann wird der Chloroformgehalt der Hämolobinlösung bestimmt. Sie enthielt **0,47596 Proc. Chloroform** bei einem ehalt von 1,6 Proc. Hämoglobin. Temperatur am Versuchstag 20°.

Ein zweiter mit einem partiell in Methämoglobin übergegangenen ämoglobin angestellter Versuch ergab **0,48 Proc.**

Es übersteigt also das Absorptionsvermögen der Hämoglobinisung nicht das des Wassers, und die eigenthümliche Vertheilung des hloroforms im Blute muss in einem anderen Moment begründet sein.

Versuch XXIX. Rindsblut wird mit einem Gemisch von gleichen heilen Aether und Alkohol extrahirt. Das Extract in flachen Schalen

1) l. c. S. 317.

bei einer Temperatur von 40° eingeengt, wird mit Wasser angerührt, in einen Pergamentschlauch gebracht und in ein mit Chloroformwasser beschicktes Gefäss gleichzeitig mit einem mit destillirtem Wasser gefüllten Schlauch gesenkt. Nach 18 Tagen wurden beiden Schläuchen Proben entnommen und der Chloroformgehalt bestimmt. Temperatur des Chloroformwassers 20°.

Das Chloroformwasser enthält 0,778 Proc. Chloroform.

Die Blutextractlösung „ 1,105 „ „ (20 St. Luft durchgeleitet).

Gehalt des Blutextracts an wasserfreier Substanz 0,15 Proc.

Resumé: Das aus Lecithin und Cholesterin bestehende Extract bindet weit mehr Chloroform als Wasser.[1])

Als weiterer Beleg, wie fest das Chloroform von gewissen chloroformlöslichen Stoffen gebunden wird und wie entscheidend die Gegenwart derselben oder verwandter auf die Wiedergewinnung desselben wirkt, sei noch ein Versuch mit Olivenöl hier angeführt.

Versuch XXX. Eine 0,4918 g Chloroform enthaltende Kugel wird in einer kleinen Woulf'schen Flasche zerschlagen. Durch die Woulf'sche Flasche wird Luft in der Art gesogen, dass dieselbe in langsamem Strom aus derselben durch 3 mit je circa 120 ccm reinem Olivenöl gefüllte Kölbchen streicht und dann erst in die glühende Magnesiaröhre gelangt. Die Woulf'sche Flasche wird erwärmt. Die nach 1stündigem Durchleiten in Arbeit genommene Magnesia enthielt kein Chlor. Am nächsten Tag wurden die Kölbchen während des Luftdurchleitens in ein im Sieden erhaltenes Wasserbad gesenkt. Die

nach 10 st. Luftdurchleiten erhaltene Probe verbraucht	85,3 $^1/_{10}$-$AgNO_3$
n. weit. 4 „ „ „ „ „	16,7 „ „
„ „ 10 „ „ „ „ „	18,0 „ „
„ „ 8 „ „ „ „ „	2,2 „ „
	122,2 $^1/_{10}$-$AgNO_3$

122,2 $^1/_{10}$-$AgNO_3$ = 0,48672 $CHCl_3$ = 99,1 Proc. der genommenen Menge.

Diese Versuche ermöglichen die Bildung einer Vorstellung über die Art der Chloroformbindung im Blute. Wird ein Stoff mit mehreren seiner Lösungsmittel zugleich zusammengebracht, so wird er nicht von allen in gleichem Maasse aufgenommen, sondern nach bestimmten für jeden einzelnen Fall erst sicher zu stellenden Beziehungen, welche in das Bereich der mechanischen Affinität[2]) gehören.

1) Ich habe mich durch specielle Versuche davon überzeugt, dass die eigenartige Vertheilung des Blutextracts, nämlich als Aufschwemmung und Vertheilung gequollener Elemente, ein derartiges Resultat durch adsorptive Eigenschaften (Oberflächenattraction) nicht vortäuschen kann. So wurde bei einem Hämoglobinversuch, wo das Hämoglobin im Dialysationsschlauch allmählich amorph ausgefallen war, nicht mehr Chloroform aufgenommen, als in einem anderen Falle, wo es in Lösung blieb; ebenso diffundirt in einen mit schwefelsaurem Baryum beschickten Pergamentschlauch nicht mehr Chloroform aus Chloroformwasser, das über Chloroform steht, als in gleicher Zeit in einen mit destillirtem Wasser gefüllten Schlauch.

2) Siehe die vorstehende Mittheilung von Herrn Prof. Hofmeister.

Da nach Obigem Chloroform von fetten Oelen, von Gemengen von Cholesterin und Lecithin in grösserer Menge aufgenommen wird, als vom Wasser, so ist zu erwarten, dass auch im lebenden Thier eine derartige Vertheilung Platz greift, so dass Gewebe, welche mehr an diesen Bestandtheilen enthalten, ceteris paribus einen höheren Chloroformgehalt aufweisen müssen. Ich kann daher die eingangs gestellten Fragen resumirend dahin beantworten: „Das Chloroform wird im circulirenden Blut vorwiegend an die rothen Blutkörperchen gebunden. Die Bindung ist eine lockere, durch Luftdurchleiten völlig lösbare. Das Bindungsvermögen der rothen Blutkörperchen beruht auf ihrem Gehalt an Cholesterin und Lecithin.

Da in den Fällen, wo eine solche ungleiche Vertheilung eines Stoffes zwischen zwei Lösungsmitteln besteht, derselbe in dasjenige Lösungsmittel in grösserer Menge übergeht, das das grössere Lösungsvermögen für ihn besitzt, so ist es möglich, das obenerwähnte Verhalten darauf zu beziehen, dass die genannten Stoffe in Chloroform leicht löslich sind. Denn es ist klar, dass die Affinität, welche Lecithin in Chloroform zur Lösung bringt, dieselbe ist, welche umgekehrt die Aufnahme des Chloroforms durch Lecithin bedingt.

Jedenfalls besteht die vor Jahrzehnten von Hermann geltend gemachte Beziehung von Chloroform zu chloroformlöslichen Stoffen zu Recht. Man darf sich nur nicht etwa vorstellen, dass die Aufnahme des Chloroforms und ähnlicher Stoffe eine wirkliche Lösung des Protagons hervorruft, denn dazu ist die vorhandene Chloroformmenge auch nicht entfernt hinreichend.

IV. Vertheilung des Chloroforms im Thierkörper.

Da das aufgenommene Chloroform durch den Blutstrom im ganzen Körper verbreitet wird und da dasselbe fast in allen Geweben auf in Chloroform lösliche Bestandtheile stösst, so ist zu erwarten, dass sich während oder kurz nach der Narkose in all diesen Geweben wird Chloroform nachweisen lassen. Dabei wird natürlich der Gefässreichthum, resp. die Blutmenge, die das Organ durchströmt, für die aufgenommene Chloroformmenge entscheidend sein. Qualitativ wurde das Chloroform bereits vielfach in Organen nachgewiesen, quantitativ nur in unzureichender Weise von Duroy, Lallemand und Perrin. Ich habe quantitative Bestimmungen im Hirn, in der Leber, in Harn und Fettgewebe vorgenommen.

Im Gehirn hat ausser den eben Genannten Lustgarten[1]) mit

1) Monatshefte f. Chemie. III. Bd. S. 715—722.

Hülfe der α-Naphtolreaction Chloroform qualitativ nachgewiesen. Ich habe meine Versuche in der Art ausgeführt, dass dem in Narkose erhaltenen oder in der Narkose getödteten Thier das Hirn entnommen, sofort in eine Schraubenspritze gebracht, in Breiform in eine Woulf-sche Flasche gedrückt und dann unter Erhitzen von Chloroform befreit wurde.

Versuch XXXI. 5 Kilo schwerer Hund. Das in tiefer Narkose entnommene Blut enthält in 118,2 g 0,0187 = **0,015 Proc.** Chloroform. Das Thier wird durch Verblutenlassen getödtet. Aus 39,1 g Hirnsubstanz wird nach 2tägigem Luftdurchleiten 0,0163 = **0,0418 Proc.** $CHCl_3$ gewonnen.

Versuch XXXII. 7 Kilo schwerer, alter Hund. In 167,7 g Blut werden 0,07488 = **0,043 Proc.** $CHCl_3$ gefunden. Während des weiteren Narkotisirens geht das Thier zu Grunde. In 42,6 g Hirn werden 0,015 = 0,036 Proc. $CHCl_3$ gefunden.

Von diesen beiden Versuchen ist der erste der bemerkenswerthere. Er zeigt, dass es Stadien der Narkose giebt, in der das Gehirn mehr Chloroform enthält, als das zuführende Blut. Es dürfte also das Gehirn reicher an Substanzen sein, die ein besonderes Bindungsvermögen für Chloroform besitzen, als das Blut.

Im Sinne der obigen Ausführungen können dies nur die in Chloroform löslichen Bestandtheile des Gehirns sein: das Cholesterin, Lecithin, Cerebrin und fettähnliche Körper.

Versuch XXXIII. 2100 g schwerer alter Hund. 60,94 in der Narkose entnommenes Blut enthielten 0,03783 = **0,062 Proc.** Chloroform,
31,6 g Leber enthielten 0,01398 = **0,044** „ „

Die Untersuchung des Harns auf Chloroform brachte den zu nennenden Autoren verschiedene Resultate.

Dies hängt neben der Verlässlichkeit der verschiedenen Methoden wohl noch davon ab, wie lange das Individuum in Narkose erhalten worden ist. Lallemand, Perrin, Duroy fanden kein Chloroform im Harn. Fubini[1]) fand im Harn in den ersten 5 Stunden nach der Narkose Spuren von Chloroform. Ebenso Zweifel nach langem Narkotisiren und L. Toth[2]) nach subcutanen Injectionen von Chloroform.

Ich habe nur einen einzigen Versuch über den Uebergang des Chloroforms in den Harn angestellt.

Versuch XXXIV. 3600 g schwerer Hund erhält einen mit einer evacuirten Flasche verbundenen Katheter in die Harnblase nach Abklemmung des Blasenhalses. Tiefe halbstündige Narkose. In derselben und

1) Citirt nach Jahresbericht f. Thierchemie. XI. Bd. S. 194.
2) Ebenda. XVII. Bd. S. 73.

in den nächsten 4 Stunden darnach werden 10 ccm Harn mit einem Chloroformgehalt von 0,00039 g abgesondert.

Bei einer Chloroformbestimmung im Fettgewebe eines fetten Hundes fand ich in einem aus dem Netz stammenden Stück Fettgewebe von 188,5 g Gewicht nur 0,00219 g Chloroform, während das Blut 0,037 Proc. Chloroform enthielt. Der betreffende Fettklumpen war höchst gefäss- und blutarm; dies ist wohl Grund des so geringen Chloroformgehalts.

Es wäre gewiss zur vollständigen Uebersicht über die Vertheilung des Chloroforms im Organismus erwünscht, noch in anderen, vor Allem in an Lecithin, Cholesterin und Fett armen Organen derartige quantitative Bestimmungen zu machen; da jedoch die Lungen wegen ihrer directen Berührung mit nicht aufgenommenem Chloroform, die Milz wegen ihres Blutreichthums, die Nieren wegen ihrer Kleinheit nicht in Verwendung gezogen werden können, die Muskeln hingegen nicht ohne Weiteres unter Verhütung merklichen Verlustes so zerkleinert werden können, wie es zu einer Bestimmung Noth thäte, so musste ich mich mit obigen Versuchen bescheiden.

V. Schlussbemerkungen.

Nach den vorstehenden Angaben über Aufnahme und Vertheilung des Chloroforms kann man jetzt insofern ein Bild über einige, während der Narkose sich abspielende Vorgänge entwerfen, als man den Grundsatz aufstellen kann, dass das im Blute locker gebundene Chloroform rascher und in grösserer Menge zu solchen Organen übertreten wird, die reichlich in Chloroform lösliche Bestandtheile enthalten. Dass das Gehirn ein solches Organ ist, war auf Grund des chemischen Baues und seines Blut- und Gefässreichthums a priori zu sagen. Doch möge noch zur Stütze des Vorgebrachten hier ein Versuch eingeschaltet sein, der zeigt, wie ausgiebig Hirnsubstanz Chloroform zu binden vermag.

Versuch XXXV. Dicker Hundehirnbrei wird in einem Pergamentschlauch gegen gesättigtes Chloroformwasser diffundiren gelassen. Gleichzeitig wird ein mit destillirtem Wasser gefüllter Schlauch in dasselbe Gefäss gesenkt und in beiden Schlauchinhalten nach 21 tägiger Diffusion der Chloroformgehalt bestimmt.

Das Wasser	enthielt	0,595 Proc. Chloroform.
Der Hirnbrei	=	1,25 = =

Gehalt der Hirnsubstanz an Trockensubstanz 30 Proc.

In dem Maasse, als das Blut nach Sistiren der Chloroformaufnahme an demselben verarmt, in dem Maasse ist es im Stande, dasselbe aus den Geweben wieder aufzunehmen und durch die Lunge auszuscheiden. Lallemand, Duroy und Perrin geben an, dass diese Ab-

gabe noch 40 Minuten nach Beendigung der Narkose nicht ganz beendigt sei.

Wenn nun auch in Obigem die Anschauung von der Bindung des Chloroforms an die Blutkörperchen neue Stütze erhalten, der Einfluss des Cholesterins und Lecithins auf die Chloroformvertheilung näher bestimmt ist als bisher, so wäre es doch weit gefehlt, in diesen Thatsachen mit Sicherheit die Ursache der narkotischen Wirkung des Chloroforms erblicken zu wollen. Denn einerseits wirken Stoffe narkotisch, die in keiner Weise mit ähnlichen physikalischen Eigenschaften begabt sind wie das Chloroform (Alkaloide, Bromverbindungen), und andererseits sind die Ganglienzellen, deren Functionsausfall das Symptomenbild der Narkose hervorruft, an in Chloroform löslichen Bestandtheilen vielleicht nicht erheblich reicher, als andere für die Narkose gleichgültige Zellen, z. B. Leberzellen. Jedenfalls ist dies nach den vorliegenden Daten[1]) über die chemische Zusammensetzung der grauen Substanz nicht unmöglich. Immerhin ist nicht aus dem Auge zu lassen, dass die Aufnahme von gleichviel oder noch mehr Chloroform durch andere Organe, z. B. Leber, keinen Grund gegen die Anschauung bilden kann, dass das Chloroform durch seinen Einfluss auf die in Chloroform löslichen Bestandtheile der Ganglienzelle zur Wirkung gelangt. Entscheidet ja doch für unsere Anschauung über die Giftwirkung eines Stoffes nicht blos die Menge, in welcher er auf einen physiologischen Apparat einwirkt, sondern vor Allem die Eigenschaft des letzteren, auf diesen Einfluss durch äusserlich wahrnehmbare Erscheinungen zu reagiren. Eine Narkose der Leberzelle wird eben nicht direct zur Wahrnehmung kommen.

In der Zusammenstellung über die Theorien der Narkose wurde der Angaben von Claude Bernard und Binz Erwähnung gethan, nach denen das „leichte oder halbe Geronnensein" der Ganglienzellen nach Chloroformapplication Ursache der Narkose sein soll. Diese Anschauung würde an Glaubwürdigkeit gewinnen, wenn es nachzuweisen gelänge, dass das Chloroform in jenen Concentrationen, wie es während der Narkose im Blute gefunden wird, derartige Veränderungen hervorzurufen im Stande ist. Meine hierauf gerichteten Versuche mit einer 0,04 proc. Chloroform-Kochsalzlösung (eine solche Lösung riecht noch schwach, aber deutlich nach Chloroform) lieferten ein negatives Resultat. Die Unmöglichkeit der Nachweisbarkeit morphotischer Veränderungen widerlegt natürlich die Existenz physikalisch-chemischer Störungen der Nervenzellstructur nicht. Allein

1) Baumstark, Zeitschr. f. phys. Chemie. IX. Bd. S. 145 findet den Protagongehalt der weissen Substanz doppelt so gross als der grauen.

selbst wenn dies mit besseren optischen Hülfsmitteln, als derzeit zur Verfügung stehen, nachzuweisen gelänge, dann könnte eine derartige Veränderung noch immer blosse Nebenwirkung der betreffenden Stoffe sein, deren Beziehung zur Narkose zu erhärten wäre.

Zum Schluss sei es gestattet, darauf hinzuweisen, in welchem auffälligen Gegensatz die Mengen des im Blute und den Geweben nachweisbaren Chloroforms zu den bei den geläufigen Applicationsmethoden in Verwendung kommenden stehen.

Aus obigen Versuchen (s. Tabelle) geht hervor, dass in jenen Fällen, wo der Tod der Versuchsthiere infolge von Chloroformwirkung eintrat, der Chloroformgehalt des Blutes im Ganzen ein höherer war als sonst, dass jedoch die Unterschiede — einen Versuch ausgenommen — keine sehr hohen waren. Nur bei besonders stürmischem Narkotisiren erreicht der Chloroformgehalt des Blutes eine ungewöhnliche Höhe. Die letal wirkende Concentration liegt sonach nahe der therapeutisch brauchbaren, und die Gefahr, die noch zulässige obere Grenze zu überschreiten, ist um so grösser, als das Blut sehr leicht noch weit grössere Chloroformmengen aufzunehmen im Stande ist.

Der Gedanke Paul Bert's[1]), dieser Gefahr dadurch vorzubeugen, dass der Gehalt der eingeathmeten Luft niemals über eine gewisse Grenze geht, ist theoretisch völlig berechtigt, da in diesem Falle auch die Concentration des Chloroforms im Blut niemals über eine entsprechend niedrige, gefahrlose Grenze hinausgehen wird. Es ist in hohem Maasse zu bedauern, dass die Anwendung dieser Gesichtspunkte auf die Praxis der Narkose so grossen, kaum zu beseitigenden Schwierigkeiten begegnet.

1) Compt. rend. Vol. XCVIII. p. 63 u. 265.

XVIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

85. Ueber das Schicksal der in das Blut gelangten Eisensalze.

Von

Dr. Carl Jacobj.
Assistent des Instituts.

Die bekannte Untersuchung Hamburger's[1]) hat gezeigt, dass, wenn man Eisen in Form seiner Salze einem Hunde in den Magen bringt, dasselbe mit einem relativ nur geringen Verlust im Koth wieder nachgewiesen werden kann, und gleichzeitig der Harn nur eine minimale Vermehrung seines Eisengehalts erfährt. Aus diesem Ergebniss zog man den naheliegenden Schluss, dass eine Resorption der in der Therapie angewandten, üblichen Eisenpräparate nach Application per os nicht stattfinde. Völlig einwandsfrei war indessen dieser Schluss auf Grund der damals vorliegenden Versuche noch nicht, denn man ging dabei von der durch das Experiment noch nicht bestätigten Voraussetzung aus, dass in das Blut gelangtes anorganisches Eisen in grösserer Menge durch die Nieren wieder ausgeschieden werde, so dass der Gehalt des Harns an Eisen einen Maassstab für den Uebergang desselben in das Blut abgebe. Auch berücksichtigte man nicht die Möglichkeit, dass bereits zur Resorption gelangtes Eisen wieder in den Darm ausgeschieden werden könne und dann gleichfalls im Koth wieder erscheinen müsse.

Eine experimentelle Untersuchung dieser beiden Punkte war deshalb geboten.

Es sei von vornherein ausdrücklich bemerkt, dass es sich in den folgenden Versuchen nur um das Verhalten der Verbindungen des Metalloxyds, nicht der metallorganischen Verbindungen[2]) handelt, in denen das Eisen an Kohlenstoff gebunden ist.

Die Versuche über die Eisenausscheidung im Harn nach subcutaner und intravenöser Injection, welche sich in meiner Disser-

---

1) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. phys. Chemie. II. Bd. S. 191 ff.

2) Vgl. Schmiedeberg, Arzneimittellehre. 1888. S. 240.

tation[1]) ausführlich beschrieben, im Folgenden in Kürze noch einmal wiedergegeben finden, zeigten, dass nicht mehr als 5 Proc. des in die Circulation gebrachten Metalls durch die Nieren den Organismus verlassen.

Versuch III jener Arbeit.

Einem chloralisirten Kaninchen von 2100 g Gewicht wurden Canülen in die Ureteren eingebunden, um 3 h. 35 m. in die Vena jugularis 14,2 mg Eisen als neutrales weinsaures Doppelsalz injicirt.

3 h. 42 m. abermals 14,2 mg. Der aus den Canülen austretende Harn wird in eine Lösung von Schwefelammonium tropfen gelassen.

3 h. 43 m. entsteht beim Einfallen der Tropfen in die Lösung plötzlich eine dunkle Färbung, die sich bald zu einem dickflockigen schwarzen Niederschlag von Schwefeleisen steigert.

4 h. 50 m. nur noch geringe Eisenmengen nachweisbar.

5 h. — m. wird der Versuch abgebrochen, da keine deutliche Reaction mehr auftritt.

Versuch IV.

Ein Kaninchen von 1950 g Gewicht, das narkotisirt und in derselben Weise wie das vorige vorbereitet war, erhielt

5 h. 40 m. 28,4 mg.

6 h. 5 m. Weitere 14,2 mg Eisen in die Vene.

5 h. 40 m. bis 6 h. — m. Keine Färbung des Harns auf Zusatz von Schwefelammonium.

6 h. — m. bis 6 h. 5 m. Schwach grüne Färbung.
6 h. 5 m. bis 6 h. 15 m. Flockiger schwarzer Niederschlag.
6 h. 15 m. bis 6 h. 25 m. = = =
6 h. 25 m. bis 6 h. 35 m. = = =
6 h. 35 m. bis 6 h. 45 m. Feiner schwarzer Niederschlag.
6 h. 45 m. bis 6 h. 55 m. Dunkelgrüne Färbung.
6 h. 55 m. bis 7 h. 5 m. Hellgrüne Färbung.
7 h. 5 m. bis 7 h. 15 m. Ganz schwache Grünfärbung.

Der Versuch wird abgebrochen, weil der ferner zur Ausscheidung kommende Harn keine deutliche Eisenreaction mehr gab.

In den vereinigten Niederschlägen jedes dieser beiden Versuche wurde das Eisen als basisch-phosphorsaures Salz gewichtsanalytisch bestimmt.

Es ergaben sich folgende auf metallisches Eisen umgerechnete Werthe.

Vers. III = 0,55 mg = 1,9 Proc. } des injicirten Eisens.
= IV = 1,85 mg — 4,1 = }

Versuch VI.

Einem kräftigen, im Stoffwechselgleichgewicht befindlichen Hunde von 12,8 Kilo wurde an den 3 aus der Tabelle ersichtlichen Tagen die

[1]) Jacobj, Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887.

angegebene Eisenmenge als neutrales weinsaures Doppelsalz subcutan injicirt. Der täglich mit dem Katheter der Blase entnommene Harn wurde in der im Original ausführlich beschriebenen Weise verascht, und in der Asche das Eisen durch Titration bestimmt. Es ergaben sich für die einzelnen Tage folgende Werthe.

Datum von 6 Uhr N.-M. bis 6 Uhr N.-M.	Mittel der an den Normaltagen ausgeschiedenen Eisenmengen	Innerhalb der bezeichneten 24 St. im Harn ausgeschiedene Eisenmengen	Mengen des innerhalb der bezeichneten 24 St. injicirten Eisens
26.—27. Juli	1,18 mg	1,17 mg	
27.—28. „		1,11 mg	
28.—29. „		1,27 mg	
29.—30. „		2,31 mg {2,39 / 2,23}	22,5 mg
30.—31. „	1,17 mg	1,39 mg	
31. Juli-1. Aug.		1,03 mg	
1.—2. Aug.		1,39 mg {1,48 / 1,30}	
2.—3. „		0,95 mg	
3.—4. „		1,12 mg	
4.—5. „		1,78 mg {1,86 / 1,71}	27,0 mg
5.—6. „	0,87 mg	1,06 mg	
6.—7. „		0,94 mg	
7.—8. „		0,71 mg	
8.—9. „		0,80 mg	
9.—10. „		1,36 mg	36,0 mg
10.—11. „		0,77 mg	

Demnach erhebt sich der Eisengehalt des ersten Injectionstages um 1,3 mg, der des zweiten um 0,61 mg, der des dritten um 0,49 mg über den Durchschnitt des Eisengehaltes der vorausgegangenen Normaltagesharne, und es sind dementsprechend von dem injicirten Eisen nach der ersten Injection 4,6 Proc., nach der zweiten 2,2 Proc., nach der dritten 1,4 Proc. im Harn zur Ausscheidung gelangt.

Diesen Resultaten nach musste angenommen werden, dass die Ausscheidung des in das Blut gelangten Eisens, wenn eine solche überhaupt in grösserem Umfange stattfinde, an einem anderen Ort als in der Niere sich vollziehe.

Da Cahn[1]) gezeigt hat, dass das Mangan nach Injection des Doppelsalzes in die Vene durch die Darmwand ausgeschieden wird, so dass schon nach 1 Stunde bis 14 Proc. des injicirten Metalls sich

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XVIII. Bd. S. 140.

im Darminhalt befinden, so lag der Gedanke nahe, dass das dem Mangan chemisch so nahestehende Eisen auf dem gleichen Wege zur Ausscheidung gelange. War dies aber der Fall, so konnte, wie schon erwähnt, aus den Hamburger'schen Versuchen ein Schluss hinsichtlich der Resorption nicht gezogen werden, weil nicht zu entscheiden war, ob das von ihm im Koth gefundene Metall nur den Darm passirt habe oder nach stattgehabter Resorption wieder in denselben ausgeschieden sei.

Um zu ermitteln, ob eine Ausscheidung des injicirten Eisens durch die Darmwand stattfinde, wurden von mir die beiden folgenden Versuche angestellt.

Versuch I.

Ein Hund, 6 Kilo schwer, wurde vom 30. Januar bis 14. Februar ausschliesslich mit Milch gefüttert und wiederholt mit künstlichem Karlsbader Salz abgeführt. Es wurde auf diese Weise erreicht, dass der am 14. Februar entleerte Koth nahezu eisenfrei war, indem er in 2,09 g Asche nur noch 0,001 g Eisen enthielt. Dem Hunde wurde darauf keine weitere Nahrung gereicht und, nach dem er nochmals abgeführt worden war, injicirte ich ihm am 15. Februar von einer Lösung des weinsauren Eisenoxyddoppelsalzes, welche in 1 ccm 0,0065 g Fe enthielt, von 3 h. 55 m. ab alle 5—10 Minuten 2 ccm = 13 mg Fe in die Schenkelvene, so dass ihm um 5 h. 25 m. im Ganzen 0,143 g Fe beigebracht waren.

Um 5 h. 55 m., also eine halbe Stunde nach der letzten Injection, wurde das Thier aus der Carotis verbluten gelassen, sofort nach dem Tode die Bauchhöhle eröffnet, die Därme durch Abkühlung mittelst Aethersprays zur festen Contraction gebracht und auf diese Weise, soweit als möglich, blutleer gemacht; Dick- und Dünndarm sodann gesondert unterbunden und vom Mesenterium abpräparirt. Ich entfernte das in den Gefässen noch zurückgebliebene Blut absichtlich nicht durch Ausspülen derselben, um nicht etwa hierdurch locker in den Gefässen deponirtes Eisen mit fortzuschwemmen und so der Bestimmung zu entziehen.

Der spärlich vorhandene Dick- und Dünndarminhalt wurden in je eine Schale sorgfältig abgespült, zur Trockne eingedunstet und dann, ebenso wie die Wand der beiden Darmabschnitte, getrennt verascht, und das Eisen der Aschen in derselben Weise titrirt, wie man es in der oben erwähnten Arbeit ausführlich beschrieben findet.[1] Die Titration ergab die folgenden Eisenwerthe.

Dickdarmwand	1,9 mg	6,8 mg = 4,75 Proc.	bezogen auf die Menge des injicirten Eisens.
Dünndarmwand	4,9 mg		
Dickdarminhalt	1,0 mg	2,28 mg = 1,60 Proc.	
Dünndarminhalt	1,28 mg		
in Summa		9,08 mg = 6,35 Proc.	

1) Die Asche wurde stets, um das geglühte, oft sehr schwer lösliche Eisenoxyd sicher in Lösung zu bringen, 2mal mit concentrirter Salzsäure zur Trockne eingedampft und dann nach Zusatz von Schwefelsäure und Vertreiben aller Salzsäure verdünnt.

Versuch II.

Ein Hund, 7,5 Kilo schwer, welcher wie der im vorigen Versuche längere Zeit mit Milch gefüttert und von Zeit zu Zeit abgeführt worden war, erhielt am 3. April noch einmal künstliches Karlsbader Salz. Die darauf erfolgende Entleerung enthielt in 2,85 g Asche 0,0013 g Fe. Nachdem dann jede weitere Nahrung entzogen, wurden dem Hunde am 4. April von 4 h. 55 m. ab alle 5—10 Minuten 0,02 g Fe in Form des Doppelsalzes in die Schenkelvene injicirt, so dass das Thier um 5 h. 57 m. im Ganzen 0,200 g erhalten hatte. Um 7 h. 15 m., also 1 Stunde und 18 Minuten nach der letzten Injection, wurde der Hund verblutet, Darm und Magen wieder in der oben beschriebenen Weise behandelt, ihr Inhalt gesondert ebenso wie die Wand der betreffenden Abschnitte verascht, und in den Aschen das Eisen titrirt. Die Titration ergab:

Darmwand	18,5 mg	25,5 mg	= 12,7 Proc.	auf die Menge des injicirten Eisens bezogen.
Magenwand	7,0 mg			
Darminhalt	3,4 mg	4,8 mg	= 2,4 Proc.	
Mageninhalt	1,4 mg			
in Summa	30,3 mg		= 15,1 Proc.	

Ausser dem Darm wurden von diesem Hunde auch die Leber, Milz, die in der Gallenblase vorgefundene Galle, sowie das aufgefangene Blut (275 g) auf ihren Gehalt an Eisen untersucht. Die in diesen Theilen gefundenen Eisenmengen werden im weiteren Verlauf der Untersuchung besprochen werden.

Aus obigen Zahlen dürfte hervorgehen, dass die Menge des in den Darm wirklich zur Ausscheidung gelangten Eisens nur eine sehr geringe ist, da sie im ersten Versuch nur 1,6 Proc., im zweiten nur 2,4 Proc. des injicirten Metalls entspricht. Rücksichtlich der in der Darmwand gefundenen grösseren Eisenmengen ist aber zu berücksichtigen, dass das hier zur Bestimmung gelangte Metall nicht ausschliesslich als injicirtes und im Gewebe fixirtes Eisen angesehen werden darf, da jedenfalls ein Theil desselben dem in den Gefässen zurückgebliebenen Blut entstammt. Infolge dessen stellen diese Zahlen, auf die Menge des injicirten Eisens bezogen, jedenfalls etwas zu hohe Werthe dar und haben nur insofern für die Beurtheilung unserer Frage eine Bedeutung, als aus ihnen geschlossen werden kann, dass keinesfalls mehr als 6,35 Proc. bei dem ersten Versuch und 15,1 Proc. bei dem zweiten von dem eingeführten Eisen durch die Gewebe der Darmwand dem Blut entzogen sein können.

Es weisen demnach die Versuche daraufhin, dass der Darm das injicirte anorganische Eisen nur sehr langsam auszuscheiden und jedenfalls in den nächsten Stunden nach der Injection keine erheblicheren Mengen desselben aus dem Blut aufzunehmen im Stande ist.

Man könnte nun noch daran denken, dass die Ausscheidung grösserer Eisenmengen aus dem Blut in den Darm mit der Galle zu

:ande komme. Die von Novi[1]) in letzter Zeit an Gallenfistelhunden ıgestellten Untersuchungen ergeben indessen, dass nach subcutaner jection von 0,413 g Fe der Gehalt der Galle an Eisen auch nicht im eringsten die Norm überschreitet, und mein eigener Versuch II bestätigt dieses Ergebniss vollständig, da trotz der grossen Menge von)0 mg, welche injicirt wurden, die bei der Section in der Gallenase vorgefundenen 6,3 g Galle nicht mehr als 0,96 mg enthielten, elche dieser Menge des Secrets normalerweise zukommen dürften. in directes Uebergehen von anorganischem, im Blut circulirendem isen in die Galle erscheint demnach gleichfalls ausgeschlossen.

Da aus dem Gesagten hervorgeht, dass selbst nach directer Inction ins Blut die Eisenoxydverbindungen in erheblicherer Menge eder mit dem Darmsecret, noch mit der Galle in den Darm gengen, so dürfte der aus den Hamburger'schen Versuchen gezogene :hluss, dass die in der Therapie üblichen anorganischen Eisenäparate, wenn überhaupt, so doch nur in sehr geringen Mengen ›n der intacten Schleimhaut resorbirt werden, den eingangs erähnten Betrachtungen gemäss als einwandsfrei anzusehen sein.

Weitere Versuche über die eventuelle Resorption jener nur noch in 'age kommenden kleinen Eisenmengen an der Hand von Eisenbestimıngen der betreffenden Secrete anzustellen, schien zwecklos. Denn einerits müssen die in den einzelnen Geweben wieder zu Ausscheidung geıgenden Bruchtheile jener an sich geringen resorbirten Mengen, wie :h aus den gefundenen procentarischen Verhältnissen ergiebt, so miniıle sein, dass sie innerhalb der physiologischen Breiten des Gehaltes :ser Secrete an Eisen fallen, andererseits würde jede die Normalwerthe etwas erheblicherer Weise überschreitende Zahl sofort den Verdacht wecken, das in den Magen gebrachte Metall habe eine, wenn auch :lleicht nicht nachweisbare Verletzung des Epithelialüberzuges der hleimhaut bewirkt und sei hierdurch in die Circulation gelangt.

Ich wandte mich deshalb der neu entstandenen Frage zu, wo das das Blut injicirte Eisen bleibt, wenn es weder mit dem Harn, noch t der Galle, noch auch in den Darm ausgeschieden wird.

Es waren zunächst zwei Möglichkeiten vorhanden: entweder es 'culirte das Eisen im Blute weiter, oder es wurde in irgend einer eise in den Geweben fixirt. Für die Entscheidung der Frage, :lche dieser beiden Möglichkeiten der Wirklichkeit entspreche, schien r die bei Gelegenheit der oben erwähnten Kaninchenversuche beachtete Thatsache, dass das mit Schwefelammonium im Harn nach:isbare Eisen 2—3 Stunden nach der Injection verschwindet, von deutung zu sein.

---

1) Jl ferro nella bile del J. Novi. Bologna 1889.

Diese Erscheinung war entweder dadurch zu erklären, dass nach dieser Zeit die Nieren kein Eisen mehr passiren lassen, oder man musste annehmen, das die Nieren durchströmende Blut enthalte nach 2—3 Stunden kein ausscheidbares injicirtes Eisen mehr.

Im ersteren Falle war zu erwarten, dass eine neue Eiseninjection ohne Einfluss auf die weitere Ausscheidung des Metalls im Harn sein werde, in letzterem Falle dagegen musste, wenn wieder neue Eisenmassen dem Blut zugeführt wurden, auch die Ausscheidung von Eisen, genau wie nach der ersten Injection, wieder nachzuweisen sein.

Dass das Letztere der Fall ist, zeigten 3 übereinstimmende Versuche, von denen einer in dem folgenden Protokoll wiedergegeben ist.

Versuch III.

Einem mit 3 g Urethan narkotisirten Kaninchen werden Ureterencanülen eingebunden.

4 h. 45 m. in die Vena jugul. 57 mg Fe als weinsaures Doppelsalz injicirt. Da die Harnabsonderung sehr gering, werden

4 h. 55 m. 10 mg Coffeïn in Form einer Lösung von Coffeïn. natriumsalicylicum injicirt, worauf die Diurese sofort zunimmt.

5 h. — m. Es entsteht beim Einfallen der Harntropfen in eine Schwefelammoniumlösung ein schwarzer Niederschlag von Schwefeleisen. Die Reaction dauert fort.

6 h. 15 m. Um die Diurese zu unterstützen, abermals 10 mg Coffeïn.

7 h. — m. sind nur noch minimale, kaum nachweisbare Eisenmengen im Harn vorhanden.

7 h. 15 m. ist eine deutliche Eisenreaction nicht mehr wahrzunehmen.

7 h. 16 m. Abermals 57 mg Fe in die Vene injicirt.

7 h. 20 m. Es erzeugt der in das Schwefelammonium eintropfende Harn wieder einen schwarzen Niederschlag genau wie um 5 h.

Aus diesen Versuchen dürfte also hervorgehen, dass in der That das injicirte Eisen nach Verlauf von 2—3 Stunden aus dem Blut verschwunden ist. Wie die früher erwähnten Versuche aber zeigen, kann in dieser Zeit nur ein geringer Theil des Metalls zur Ausscheidung gelangt sein, so dass angenommen werden muss, die Hauptmasse sei irgendwo in den Geweben deponirt worden.

Die nächste Aufgabe war deshalb, festzustellen, ob diese Ablagerung in einem bestimmten Organ zu Stande komme, und in welchem.

Zahlreiche Thatsachen weisen darauf hin, dass eine Anhäufung von Eisen in der Leber und Milz zu Stande kommen kann. Der experimentelle Nachweis aber, dass ein erheblicher Theil von Eisen, das in Form eines seiner Salze im Blute circulirt, in diesen Organen thatsächlich deponirt werde, war bisher quantitativ nicht erbracht.

War nun wirklich die Milz oder Leber besonders befähigt, im Blut circulirende Eisenoxydverbindungen in ihren Geweben, sei es

selbständig oder unter Mithülfe der Leukocyten (Phagocyten Metschnikoff's) zu fixiren, so stand auf Grund der von uns bisher über die Ausscheidung des Eisens aus dem Blut gemachten Erfahrungen zu erwarten, dass das betreffende Organ nach Einführung einer Eisenmenge, wie sie in Versuch II zur Anwendung kam, sich durch einen sehr auffallenden Eisengehalt kennzeichnen werde. In der That entsprachen denn auch die bei der Titration der betreffenden Aschen gefundenen Zahlen dieser Erwartung durchaus, denn es enthielt:

die 156 g schwere Leber. . . . . 0,1054 g Fe,
die 19,1 g schwere Milz nur . . . . 0,009 g Fe.

Da aus dem bereits angeführten Grunde das in den Gefässen dieser Organe enthaltene Blut nicht durch Ausspülung derselben entfernt worden war, so ist klar, dass auch hier ein Theil des gefundenen Eisens auf das zurückgebliebene Blut bezogen werden muss. Um eine annähernde Vorstellung von der Grösse des hierdurch entstehenden Fehlers zu gewinnen, waren 50 ccm des beim Verbluten des Hundes aufgefangenen Blutes (im Ganzen 275 ccm) auf ihren Eisengehalt untersucht. Es enthielten dieselben 0,037 g Fe.

Nimmt man nun an, das in der Leber zurückgebliebene Blut habe etwa ein Fünftel ihres Gewichts betragen (also circa 30 g), was gewiss nicht zu niedrig geschätzt ist, so würden von den gefundenen 0,105 g 0,022 g auf diese Blutmenge in Abzug zu bringen sein, so dass unter diesen Bedingungen sich immer noch circa 0,083 g Fe ausserhalb der Gefässe in dem Gewebe der Leber befunden haben würden; eine Menge, die 40 Proc. des injicirten Eisens entspräche. Nun wurde aber der Hund schon 1 Stunde 18 Minuten nach der letzten Eiseninjection getödtet, so dass das Blut sich noch nicht des gesammten injicirten Eisens entledigt haben konnte, wie auch der Umstand beweist, dass der Gehalt desselben an Eisen in 100 ccm um 16 mg grösser ist, als der durchschnittliche Gehalt der gleichen Menge normalen Hundebluts. Man muss deshalb annehmen, dass, wenn der Hund länger gelebt hätte, so dass das gesammte injicirte Metall aus dem Blut entfernt worden wäre, eine noch entsprechend grössere Menge in der Leber sich angehäuft hätte.

Ist die Leber wirklich im Stande, so erhebliche Mengen des injicirten Eisens in so kurzer Zeit aus dem Blut zu entfernen, so musste die Eisenausscheidung im Harn wie quantitativ, so auch hinsichtlich ihrer Dauer wesentlich abnehmen, wenn die Eisenlösung statt in die Jugularvene in eine Vene des Portalkreislaufes eingebracht wurde,

so dass sie in ihrer Gesammtheit die Leber einmal passirt haben musste, bevor sie sich im Blut des gesammten Kreislaufes vertheilte.

Ich stellte deshalb noch die folgenden beiden Versuche an, deren Ergebniss obige Vermuthung durchaus bestätigte.

Versuch IV.

Ein Kaninchen wird mit 3 g Urethan per os narkotisirt, darauf in die Ureteren, die Vena jugularis, sowie in eine Mesenterialvene Canülen eingebunden.

6 h. 33 m. 40 mg Coffeïn in die Vena jugul.

6 h. 34 m. 1 ccm = 7,7 mg Fe in die Mesenterialvene.

6 h. 41 m. erzeugt der in Schwefelammonium fallende Harn einen schwarzen Niederschlag von Schwefeleisen.

6 h. 50 m. Ist die Reaction nur noch schwach (Grünfärbung).

6 h. 57 m. Ist kaum noch eine Reaction zu sehen.

6 h. 58 m. 1 ccm = 7,7 mg Fe und 20 mg Coffeïn in die Vena jugularis injicirt.

7 h. — m. Beim Eintropfen des Harns in Schwefelammoniumlösung wieder schwarzer Niederschlag.

7 h. 35 m. Immer noch feinflockiger dunkelgrüner Niederschlag.

Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch V.

Ein Kaninchen erhält 2 ccm Paraldehyd in 20 ccm Wasser in den Magen. Als es schläft, wird es wie das in Vers. IV vorbereitet.

5 h. 30 m. 2 ccm = 15,44 mg Fe in eine Vena mesenterica und 0,08 Coffeïn in die Vena jugul.

5 h. 35 m. Eisen im Harn mit Schwefelammon schwarzer Niederschlag.

5 h. 43 m. Die Reaction sehr schwach (Grünfärbung).

6 h. 13 m. Nur noch Spuren von Eisen nachweisbar.

6 h. 15 m. 2 ccm = 15,44 mg Fe in die Vena jugul., da die Secretion sehr schwach, noch 0,04 g Coffeïn um 6 h. 20 m. in die Vena jugul.

6 h. 24 m. Eisenreaction im Harn sehr stark, schwarzer Niederschlag.

7 h. 35 m. Immer noch sehr bedeutender dunkelgrüner Niederschlag mit Schwefelammon.

Versuch abgebrochen.

Wir können somit zum Schluss die gewonnenen Ergebnisse kurz in den Satz zusammenfassen:

„Von dem in das Blut injicirten Eisensalz wird innerhalb der nächsten Stunden nach der Injection nur ein sehr kleiner Theil (etwa 10 Proc.) mit dem Harn, Darmsecret und der Galle zur Ausscheidung gebracht, die Hauptmasse (gegen 50 Proc.) wird in der Leber, der Rest in anderen Organen (Milz, Niere, Darmwand) deponirt, und zwar ist diese Ablagerung innerhalb 2—3 Stunden beendet, so dass nach dieser Zeit das Blut von dem eingeführten Metall befreit ist.

XIX.

Aus der kgl. med. Universitätspoliklinik zu Königsberg i. Pr.

Ueber den mikroskopischen Befund in den Nieren nach doppelseitiger Compression des Thorax.

Von

Dr. Albert Seelig,
Volontärassistent.

Nachdem Schreiber[1]) nachgewiesen, dass Compression des Thorax beim Menschen Albuminurie bewirke, musste es von Interesse sein, zu erforschen, ob und welche Veränderungen dabei makroskopisch und mikroskopisch in den Nieren auftreten, vor Allem den Ort des Eiweissdurchtritts genau festzustellen. Zur Beantwortung dieser beiden Fragen habe ich auf Anregung meines hochverehrten Chefs, des Herrn Prof. Schreiber, eine Reihe von Thierversuchen ausgeführt, deren Resultate ich im Folgenden mittheile.

Als Versuchsobject dienten Kaninchen; dabei zeigte sich eine Schwierigkeit, die auf den ersten Blick gerade diese Thiere als ungeeignet zu solchen Versuchen erscheinen liess.

Bekanntlich haben v. Wittich u. A. behauptet, dass Eiweiss in dem Kaninchenharn schon physiologisch vorkommt; auch Senator[2]) will bei mehr als der Hälfte seiner Kaninchen denselben Befund erhoben haben. Zahlreiche darauf gerichtete Untersuchungen lieferten nun auch mir häufig dasselbe Ergebniss, jedoch unter Verhältnissen, die — wie unten gezeigt werden wird — nicht unbedingt gestatten, die Eiweissausscheidung hier als ein physiologisches Phänomen anzusprechen.

Schon Schreiber hat in der citirten Arbeit[3]) darauf hingewiesen, dass bei der ausserordentlichen Nachgiebigkeit eines Kanin-

1) Ueber experimentell am Menschen zu erzeugende Albuminurie. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XIX. Bd.

2) Albuminurie. 2. Aufl. S. 86 Anmerkung.

3) l. c. S. 262 Anmerkung.

chenthorax jeder stärkere Druck bei dem Einfangen, sowie bei den nothwendigen Versuchshantirungen an den Thieren gleich einer Compression des Brustkorbes wirken könnte; dass dem thatsächlich so ist, davon glaube ich mich nun mit Sicherheit überzeugt zu haben. Während nämlich bei Kaninchen, die beim Einfangen, Aufbinden u. s. w. nicht sonderlich vorsichtig behandelt wurden, häufig schon nach diesen Manipulationen vorübergehend Albuminurie — allerdings in sehr geringem Grade — beobachtet wurde, blieb dieselbe aus, wenn die Thiere vor der Untersuchung, resp. vor dem Experimente tagelang ruhig, ohne berührt zu werden, in ihrem Käfig sassen. Die täglich vorgenommene Prüfung des aufgefangenen Urins auf Eiweiss ergab dann stets negative Resultate.

Nur so beobachtete und dann vorsichtigst behandelte Thiere dienten zu den nachfolgenden Experimenten.

Weiterhin suchte ich mich zu überzeugen, ob die Compression des Thorax thatsächlich und ob sie regelmässig Albuminurie erzeuge, resp. welches die kürzeste Zeit sei, die zu einer solchen — mit den gewöhnlichen Reagentien nachweisbaren Eiweissausscheidung — führe.

Zu diesem Zweck wurde der Brustkorb des Thieres mit einer Gummibinde bis zu dem Grade von Festigkeit umwickelt, dass dasselbe noch ohne sichtliche Beschwerden, speciell ohne Athemnoth, sich frei im Zimmer bewegte. Alle Thiere vertrugen die Compression sehr gut bis auf eins, welches nach kurzer Zeit plötzlich umfiel und sofort verstarb. Die Section ergab hier Infiltration eines ganzen unteren Lungenlappens. — Das Maximum der Compression betrug 20, das Minimum 4 Minuten; letzteres schien mir die Grenze, bei der man auf eine sichere Eiweissausscheidung noch rechnen dürfte.

Bevor ich nun zur eingehenden Untersuchung der Nieren nach Compression schritt, suchte ich mich zuvor eingehender über das mikroskopische Verhalten normaler Nieren zu orientiren.

Um nun solche — d. h. im oben angegebenen Sinne normale — Nieren zu erhalten, ging ich folgendermaassen vor:

Von einem Kaninchen, das ruhig im Käfig sass, wurde der spontan gelassene Urin circa 8 Tage hindurch auf Eiweiss genauestens untersucht. War derselbe stets als eiweissfrei befunden worden, dann wurde dem Thiere, ohne es irgend stärker zu berühren, rasch mit einer sehr scharfen Canüle 0,3 Chloral in die Bauchhöhle gespritzt. Nach circa 3 Minuten fiel dasselbe betäubt um. Nun wurden demselben vorsichtig unter Vermeidung jedes Druckes auf den Thorax die Nieren nach Eröffnung der Bauchhöhle herausgenommen.

Die Nieren wurden alsdann theils nach den Vorschriften von

Posner [1]) zur mikroskopischen Untersuchung vorbereitet, theils wurden sie direct in Alkohol oder Müller'scher Flüssigkeit aufbewahrt.

An zahlreichen Präparaten konnten wir uns nun in Uebereinstimmung mit Posner u. A. überzeugen, dass eine sicher nachweisbare Eiweissausscheidung in den normalen Nieren nicht statthat. In sehr vereinzelten Schnitten jedoch fanden sich spärliche körnige, durchaus wie Eiweiss aussehende Massen und neben diesen andere sehr zahlreiche Bilder, die zwar gleichfalls durch ihre grosse Aehnlichkeit mit Eiweiss auffielen, sich jedoch bei genauerem Studium bald von letzterem leicht und sicher differenziren liessen.

Man findet nämlich besonders in den geraden Harnkanälchen, äusserst selten in den Glomerulis, eine helle, etwas glänzende, weisslich-gelbliche Masse, die scharf gegen die allem Anscheine nach intacten Epithelien abgegrenzt ist. Auf derselben sind oft ein oder mehrere gefärbte Zellkerne auf-, resp. eingelagert. Die Massen färben sich nicht mit Carmin und nehmen bei Hämatoxylinbehandlung nur zuweilen, wenn mehrere Kerne eingelagert sind, einen bläulichen Farbenton an. Im Ganzen erinnern die Bilder etwas an die der Colloidstruma. Dass dieselben nicht etwa Kunstproducte der Kochmethode sind, beweist ihr Auftreten auch in den nur in Alkohol erhärteten Nieren.

Vermuthlich handelt es sich bei ihnen um den schon von Aufrecht [2]) und Posner [3]) erhobenen analogen Befund. Gegen ihre Deutung als coagulirtes Eiweiss, mit welchem sie, wie erwähnt, verwechselt werden könnten, spricht an typischen Stellen die Homogenität und scharfe Umgrenzung derselben, deren weisslich-gelbliche Färbung, sowie die stellenweise in diese Massen eingelagerten Zellkerne.

Durch weitere Versuche galt es nun, zu erforschen, ob und wo Eiweiss nach Compression des Thorax sich in den Nieren nachweisen lässt. Die bezüglichen Experimente wurden sämmtlich folgendermaassen angestellt: Kaninchen, deren Urin mehrere Tage hindurch untersucht und als eiweissfrei befunden worden war, wurden für 18 Minuten — eine Zeit, die nach den Versuchen eine sichere Eiweissausscheidung hervorrief — mit einer Gummibinde gleichmässig comprimirt. Nach Lösung der Compression liefen die Thierchen circa 1½—2 Stunden umher, dann wurden sie durch Chloroform getödtet

1) Studien über pathologische Exsudatbildung. Virchow's Archiv. 79. Bd. 1880. S. 313.

2) Die chronische Nephritis. S. 61.

3) l. c. S. 350.

oder tief chloralisirt, die Nieren rasch herausgenommen und in der oben angegebenen Weise für die mikroskopische Untersuchung vorbereitet. Makroskopisch zunächst erwiesen sich die Nieren stets vollständig unverändert.

Mikroskopisch fanden sich die Kapseln meistens von den Glomeruli stark abgehoben und die Zwischenräume zahlreich mit einer fein granulirten, weissen Masse gefüllt, die sich nicht färbte. Häufig sah man dieselbe gerade da vorgelagert, wo sich das Harnkanälchen abzweigt. Die Epithelien der Müller'schen Kapseln waren deutlich sichtbar und schienen unverändert. Ferner waren auch die gewundenen Harnkanälchen, die Henle'schen Schleifen und die geraden Harnkanälchen an Längs- und besonders an Querschnitten deutlich sichtbar zahlreich mit den oben beschriebenen Massen angefüllt.

Dieselben Befunde, wenn auch nicht so schön und deutlich ausgesprochen, konnte man auch an den mit Alkohol behandelten Nieren erheben. Dass die beschriebenen Massen coagulirtes Eiweiss sind, ist zweifellos. Ihr mikroskopisches Bild entspricht ganz den von Posner (l. c.) veröffentlichten Zeichnungen.

Neben dem coagulirten Eiweiss fanden sich in den geraden Harnkanälchen auch noch die zuvor bei den normalen Nieren beschriebenen eigenthümlichen Ausscheidungen.

War somit durch diese Versuche Eiweiss in den Nieren, von den Glomerulis bis herab zu den geraden Harnkanälchen, nachgewiesen, so blieb jetzt zu entscheiden, wo der Austritt desselben zuerst stattfindet. Die stärkere Anhäufung in den Glomerulis liess diese als Ursprungsstelle vermuthen. Um dieses sicher festzustellen, tödteten wir 2 Thiere, während sie noch comprimirt waren, in der Annahme, dass zu dieser frühen Zeit der Compressionswirkung eine Verschiebung des Eiweisses von der Entstehungsquelle abwärts noch nicht erfolgt sein möchte. Die Compressionsdauer betrug abermals 18 Minuten. Das eine Kaninchen wurde durch Chloroform getödtet, das andere wiederum lediglich tief chloralisirt.

Der Urin in der Blase erwies sich in beiden Fällen eiweissfrei und ebenso frei von jeder Veränderung erwiesen sich die Nieren bei ihrer makroskopischen Betrachtung.

Anders die mikroskopische, welche zu einem von dem ersten Ergebnisse wesentlich verschiedenen Resultat führte: zunächst konnte man auch jetzt schon, d. h. in der während der Compression, resp. unmittelbar hinterher eventrirten Niere Eiweiss reichlich nachweisen. Dasselbe fand sich aber ausschliesslich oder fast ausschliesslich in den erweiterten Räumen zwischen Kapseln und Glomerulis, in den

gewundenen Harnkanälchen und Henle'schen Schleifen nur äusserst selten und sehr spärlich, in den geraden Harnkanälchen nichts davon. Bei einem späteren, in gleichem Sinne ausgeführten Versuche zeigten sich allerdings auch die Henle'schen Schleifen schon recht stark mit Eiweisskörnchen gefüllt, was wohl darauf zurückzuführen war, dass in diesem Falle aus nebensächlichen Gründen mit der Tödtung des Thieres nach der Compression etwas gezögert wurde; auch hier waren indessen die geraden Harnkanälchen wiederum ohne jede Spur von Eiweisseinlagerung.

Noch ein Punkt schien mir bemerkenswerth. Es fielen nämlich bei der ersten Versuchsreihe die Capillaren durch ihre starke Erweiterung auf, während man in der zweiten nichts Derartiges zu Gesicht bekam.

Was folgt nun aus dem Vergleich der Resultate bei beiden Versuchsreihen?

In der ersten zeigten sich, wie gesagt, alle harnführenden Wege der Niere mit Eiweiss gefüllt, die Glomeruli bis zu den geraden Harnkanälchen u. s. w., in der zweiten nur die Glomeruli oder höchstens noch die Henle'schen Schleifen. Daraus geht m. E. mit Sicherheit hervor, dass die Ausscheidung des Eiweisses zuerst und ausschliesslich in den Glomerulis erfolgt. Ist dieses aber richtig, so ist damit bereits ein Anhalt zur Erklärung des hier in Rede stehenden pathologischen Vorgangs gegeben. Zunächst darf man wohl annehmen, die hier erzeugte Albuminurie beruhe nicht auf einer bedeutungsvolleren Veränderung des Nierengewebes; gegen eine solche spricht, wie mir scheint, allein schon das rasche Verschwinden der Albuminurie nach Aufhebung der Compression, bei Menschen sowohl wie bei Kaninchen. Es bleibt somit nur übrig, an eine Aenderung der Circulationsverhältnisse des Gesammtkörpers, bezw. in der Niere zu denken. Schon Schreiber hat in diesem Sinne die Compressionsalbuminurie beim Menschen zu erklären versucht, und die bekannten Versuche über Unterbindung, resp. Abklemmung der Blutgefässe in der Niere geben dieser Vermuthung eine festere Grundlage.

Um die Wirkung der Circulationsänderungen in der Niere zu verfolgen, suchte man bekanntlich den venösen Abfluss, bezw. den arteriellen Zufluss daselbst einzuengen oder völlig aufzuheben. Im ersten Falle tritt, wie wir durch Ludwig[1]) wissen, das Eiweiss schon nach etwa 15 Minuten in den Harnkanälchen, nicht aber in

1) Vgl. Senator, l. c. S. 73 u. 74.

den Müller'schen Kapseln auf; im letzteren nach Senator[1]) zunächst in den Müller'schen Kapseln.

Hiermit verglichen, würde unser Befund auf eine arterielle Circulationsstörung ursächlich zurückweisen. Das spätere Erscheinen des Eiweisses in den tieferen Wegen des Harnkanalsystems (erste Versuchsreihe) liesse sich ohne Weiteres durch Herabfliessen desselben mit dem Harnstrom erklären (oder auch durch secundäre, compensatorische Vorgänge in der Circulation, worauf vielleicht der oben angegebene Befund hindeutet, nach welchem in dem der Compression nachfolgenden Zeitraum von 1—2 Stunden die Capillaren in der Niere sich erheblich dilatirt zeigen). Lässt nun auch die gleiche Oertlichkeit des Eiweissaustritts im Falle der Arterienligatur (Senator), sowie nach Thoraxcompression eine gleiche Ursache für beide vermuthen, so weist andererseits die ganze Anlage der letzteren auf eine allgemeine arterielle Circulationsstörung hin, deren Vorhandensein zu erweisen und deren Fortpflanzung bis in die Nierenarterien alsdann ohne Weiteres gestattet wäre.

Von diesem Gesichtspunkte aus wurde einem 15 Minuten comprimirten und dann chloralisirten Thiere die rechte Carotis zur Einführung einer Canüle freigelegt und letztere behufs Aufzeichnung der Blutdruckschwankungen mit einem Registrirapparat in bekannter Weise in Verbindung gesetzt. Zur Verhinderung der Blutgerinnung verwandte ich Blutegelextract.[2]) Im Ganzen vergingen mit der Operation 25 Minuten. Das Thier lag ruhig und athmete gleichmässig ohne Zeichen von Dyspnoe. Der Versuch führte zu folgendem constanten Resultat: Mit dem Anziehen der comprimirenden Binde sank der Blutdruck rasch; nach circa 25—30 Pulsen hörte der Abfall auf und nun blieb die mittlere Druckhöhe constant, bis sie sich, sobald, beiläufig mit einem Scheerenschlage, die comprimirende Binde gelöst worden, ebenso rasch zur Ausgangshöhe erhob.

Es führt hiernach in Uebereinstimmung mit der von Schreiber[3]) mitgetheilten sphymographischen Curve die Compression des Thorax thatsächlich zu einer Herabsetzung des arteriellen Blutdrucks im Allgemeinen, dieselbe pflanzt sich, wie wir wohl ungezwungen annehmen dürfen, bis in die Nierengefässe fort und ver-

1) l. c. S. 67.

2) Die Anwendung desselben geschah auf den freundlichen Rath des Herrn Prof. Langendorff so, dass nur die circa 3 cm lange Canüle mit demselben gefüllt wurde. Dieses genügte, um die Gerinnung während des Versuchs und sogar noch lange Zeit nach Beendigung desselben aufzuhalten.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XX. Bd. S. 20.

anlasst sehr wahrscheinlich so die beschriebene Erscheinung der Albuminurie.

Wir dürfen demnach zusammenfassend sagen:

Die doppelseitige Compression des Thorax führt, wie bei gesunden Menschen, so auch bei gesunden, nicht albuminurischen Kaninchen fast ausnahmslos zur Ausscheidung von Eiweiss in der Niere.

Die Ausscheidung findet bei Kaninchen und demgemäss wahrscheinlich auch beim Menschen zuerst, resp. ausschliesslich in den Glomerulis statt.

Die Thoracocompressionsalbuminurie (Schreiber) wird vermittelt durch eine Alteration des Blutdrucks, und zwar wahrscheinlich durch eine nachweisbare Erniedrigung desselben im arteriellen Abschnitte.

In wie weit hiermit zugleich oder durch diese veranlasst eine im äussersten Falle gewiss nur ganz geringfügige Schädigung des Glomerulusgewebes einhergeht, bleibt zu entscheiden; auffallende Veränderungen an demselben haben wir bisher, obschon darauf geachtet worden, nicht beobachten können.

XX.

Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

Mikroskopische Untersuchungen über Glykogenreaction im Blut.

Von

Dr. med. G. Gabritschewsky,

Privatdocent an der Universität Moskau.

(Hierzu Tafel III.)

Seit der Entdeckung des Glykogens durch Cl. Bernard und Hensen ist die Frage über sein Vorkommen ausser der Leber auch in anderen Geweben sehr oft aufgestellt und durch chemische Analysen positiv gelöst worden. Allein ob das Blut auch Glykogen enthält oder nicht, ist bis jetzt eine Frage, über welche die Angaben der Autoren nicht genug übereinstimmend sind. Während die älteren Autoren, wie z. B. Sanson[1]) (welcher noch das Glykogen als Dextrin bezeichnet), Figuier[2]) und Poggiale[3]), annehmen, dass das Auftreten von Glykogen im Blut nach reichlichem Genuss von Amylaceen eine normale Erscheinung ist, hält O. Nasse[4]) auf Grund seiner Untersuchungen als bewiesen, dass weder Glykogen noch irgend welche andere Amylumsubstanz sich im Blut befindet.

Auch Hoppe-Seyler und Woroschiloff[5]) konnten im Blute sowohl während des nüchternen Zustandes der Thiere, wie auch während der Verdauung kein Glykogen nachweisen.

Salomon[6]) untersuchte Schröpfkopfblut von zwei leukämischen Kranken, in der Hoffnung, dass der vermehrte Gehalt des Blutes an weissen Blutkörperchen den Nachweis des Glykogens erleichtern würde,

1) De l'origine du sucre dans l'économie animale. Journal de la physiologie. 1858. p. 244.

2) Noveaux faits et considérations nouvelles contre l'existence de la fonction glycogénique du foie. Compt. rend. de l'Acad. des sciences. Vol. XLV. p. 132.

3) Sur la fonction de la matière glycogène dans l'économie animale. Journal de la physiol. 1858. p. 549.

4) De materiis amylaceis num in sanguine mammalium inveniantur disquisitio. Halis 1866. p. 35.

5) Physiolog. Chemie. 1881. S. 406.

6) Deutsche med. Wochenschr. 1877. Nr. 8. S. 92, 93 und Nr. 35. S. 421.

da nach Untersuchungen von Hoppe-Seyler und Salomon der Eiter glykogenhaltig ist, und erhielt eine Substanz, „die in wässriger Lösung opaliscirte, auf Jod sich roth färbte und nach dem Erwärmen mit Schwefelsäure Kupferoxyd reducirte; einmal wurde auch (ohne Säurebehandlung) eine deutliche Rechtsdrehung der Polarisationsebene constatirt". Auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen, die auch bei anderen Kranken, bei menschlichen Leichen und Hunden angestellt wurden, glaubt Salomon „das Glykogen als einen häufigen, vielleicht einen normalen Bestandtheil des Blutes ansprechen und seinen Sitz mit grosser Wahrscheinlichkeit in die weissen Blutkörperchen verlegen zu dürfen".

Endlich finden wir in den klinischen Untersuchungen über den Diabetes von Fr. Frerichs[1]) weitere Angaben über den Glykogengehalt der weissen Blutkörperchen. In dünnen, trockenen Blutschichten, welche mit Jod behandelt wurden, hat Frerichs nur in ganz vereinzelten Fällen bei verschiedenen Krankheiten (auch bei Diabetes mellitus) deutliche Glykogenfärbung constatirt, im Allgemeinen aber giebt die Untersuchung auf Glykogengehalt der Leukocyten des Blutes ein negatives Resultat. Dennoch nimmt Frerichs an, dass das Glykogen vorzugsweise von den weissen Blutkörperchen getragen wird, in denen aber das Glykogen erst dann nachgewiesen werden kann, wenn die weissen Blutkörperchen absterben oder bei entzündlichen Vorgängen aus dem kreisenden Blut austreten.

Die positiven Resultate von Salomon und Frerichs berechtigen uns zur Annahme, dass das Glykogen ein sehr häufiger, vielleicht ein normaler Bestandtheil des Blutes ist. Wenn das als bewiesen betrachtet werden kann, so können wir weitere Fragen aufstellen, 1. welche Schwankungen der Glykogengehalt in verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen des Organismus zeigt, und 2. welches die Quelle des Glykogens des Blutes ist?

Zur Beantwortung dieser Fragen, soweit dieselbe durch mikrochemische Reactionen geschehen kann, habe ich die folgenden Untersuchungen vorgenommen.

Die mikrochemische Prüfung des Blutes auf Glykogen wurde folgendermaassen ausgeführt: Ein kleiner Tropfen von Blut, bei Menschen von der Kuppe des Fingers und bei Thieren von der Spitze des Ohres entnommen, wird zwischen 2 Deckgläschen in einer dünnen Schicht vertheilt, lufttrocken gemacht und endlich auf einen Tropfen vom Jodgummi aufgelegt. Die Jodgummilösung besteht aus: Jodi

---

1) a) Zeitschr. f. klin. Med. VI. Bd. S. 40—41. b) Ueber den Diabetes. 1884. S. 6.

subl. 1,0 + Kalii jodati 3,0 auf 100,0 Wasser, zu welchem im Ueberschuss Gummi arabicum purum zugesetzt wird.

I. Klinische Untersuchungen.

Es wurde Blut von Gesunden und Kranken auf Glykogenreaction geprüft und diese stets, wenn auch oft in sehr geringem Grade, nachgewiesen. Es stellte sich weiter heraus, dass, während bei gesunden Personen unter physiologischen Bedingungen, wie z. B. nach reichlichen Einnahmen von Speisen, entweder keine oder nur eine vorübergehende, unbeträchtliche Zunahme der Glykogenreaction im Blut nachgewiesen werden kann, dieselbe bei verschiedenen Krankheiten sehr verschiedene Intensität zeigt. Es wurde das Blut untersucht: bei Tuberculosis pulmonum, Emphysema pulmonum, Asthma bronchiale, Pneumonia fibrinosa, Cancer ventriculi et hepatis, Typhus abdominalis, Febris intermittens, bei verschiedenen Formen von Anämie und Chlorose, Osteomalacie (ein Fall, in dem der Process geheilt war) und endlich in 2 Fällen von Leukämie und in 2 Fällen von Diabetes mellitus. In allen diesen Krankheiten wurde die Glykogenreaction im Blut niemals vermisst, in den letzten 4 Fällen aber von Leukämie und Diabetes mellitus konnte die Glykogenreaction nicht nur an den freien Körnchen, sondern auch am Protoplasma der Leukocyten constatirt werden. Im Allgemeinen ist im Vergleich mit Thieren, bei welchen experimentell eine beträchtliche Anhäufung von Glykogen in den Leukocyten sich hervorrufen lässt, der Glykogengehalt der Leukocyten des kranken Menschen ein geringer. Das Glykogen wird nicht in allen Leukocyten gefunden, sondern nur in einigen, und zwar ausschliesslich in den sogenannten mehrkernigen neutrophilen Leukocyten. Die eosinophilen Zellen zeigen niemals eine Glykogenreaction, sowie die Kerne der Leukocyten überhaupt. Das Glykogen ist entweder ziemlich gleichmässig im Protoplasma der Leukocyten vertheilt, oder es liegt in Körnchen von verschiedener Grösse, die zuweilen an der Peripherie der Zelle sehr regelmässig angeordnet sind (vgl. Taf. III, Fig. 6—8).

Ausser diesem intracellulären Glykogen findet man beständig, sowohl im normalen als auch im pathologischen Blut, freies Glykogen, welches in Form von Körnchen verschiedener Grösse (1—4—6 μ) hauptsächlich in den Zerfallsmassen der Leukocyten (in den Blutplättchen?) aufgefunden wird. Auf Taf. III, Fig. 1 sind die verschiedenen Formen von Glykogenkörnchen abgebildet, meistens liegen sie in einem hellen Hof, der schwach gelb gefärbt ist. Die grossen Zerfallsmassen, in welchen man die Reste der Leukocyten und

massenhafte Glykogenkörnchen findet, erreichen zuweilen eine Grösse von 30—40 μ (Taf. III, Fig. 2).

Dieses extracelluläre Glykogen ist ein normaler Bestandtheil des Blutes, in pathologischen Fällen aber, wie z. B. bei Leukämie und Diabetes mellitus, nimmt die Quantität des extracellulären Glykogens bedeutend zu, und man kann wohl mit Sicherheit annehmen, dass, je mehr Glykogen die Leukocyten enthalten, desto leichter auch in den Zerfallsmassen die Glykogenreaction sich nachweisen lässt. Wenn wir im normalen Blut nur das extracelluläre Glykogen entdecken können, so dürfte das davon abhängen, dass die kleine Quantität des Glykogens, welches in den Leukocyten gleichmässig vertheilt ist, von dem Reactiv nicht entdeckt werden kann; sobald aber die Leukocyten absterben, sammelt sich das Glykogen in kleinen Körnchen und die Reaction wird sichtbar; diese Ansicht über den Ursprung des freien, extracellulären Glykogens des Blutes spricht schon Frerichs aus. Die pathologische Vermehrung des Glykogengehalts des Blutes im Laufe des Diabetes mellitus ist nach dem, was ich hier mittheilen werde, leicht zu erklären. Der Zucker des Blutes, welcher bei Diabetes mellitus ums Doppelte vermehrt ist, wird von den Leukocyten aufgenommen und in Glykogen umgewandelt. Ein klinischer Fall kann hier als Beispiel der Abhängigkeit des Glykogengehalts des Blutes von der Intensität des Diabetes angeführt werden. Es handelt sich um einen Studiosus von 20 Jahren, der gegen Ostern dieses Jahres an Diabetes mellitus erkrankt ist; gegen Monat August ist der Urin zuckerfrei geworden, dann aber nach Vernachlässigung der Diät stellte sich wieder eine Melliturie ein, die beim Eintritt in das Spital 5,6 Proc. erreicht. Zu dieser Zeit ergab die Blutuntersuchung, dass viel mehr extracelluläres Glykogen als in der Norm nachweisbar ist, und dass ausserdem einige Leukocyten deutlich die Glykogenreaction zeigen. Nach Verordnung zweckmässiger Diät war der Urin schon im Laufe einer Woche zuckerfrei geworden und die Glykogenreaction des Blutes nahm bis zur Norm ab.

II. Experimentelle Untersuchungen.

Da nach dem jetzigen Standpunkt der Lehre über den Ursprung des Glykogens im Organismus wir annehmen müssen, dass das Glykogen nicht nur aus Kohlehydraten, sondern auch aus Eiweissstoffen sich bilden kann, so habe ich mir die Aufgabe gestellt, ob die Leukocyten aus den genannten Stoffen das Glykogen bilden können; meine Versuche sprechen entschieden dafür, dass dies der Fall ist.

Es wurden zu diesem Behufe 1. Fütterungsversuche, 2. Injectionen in die Bauchhöhle und direct ins Blut von Traubenzucker- und Peptonlösungen vorgenommen. Ausserdem wurde die Glykogenreaction bei Pankreas- und Phloridzindiabetes verfolgt.

Versuch I.

29. November. Ein Hund von 9 Kilo wurde ausschliesslich mit Kohlehydraten (Brod und Zucker) gefüttert.

Vor dem Versuch sind die Leukocyten glykogenfrei. Das extracelluläre Glykogen ist in sehr spärlichen Quantitäten vorhanden.

30. November. Der Hund hat in 24 Stunden 240 g Brod und 200 g Zucker verzehrt.

Die Jodreaction giebt in einigen Leukocyten eine sehr leicht bräunliche Färbung (Spuren von Glykogen).

1. December. Der Hund hat 190 g Brod und 243 g Zucker verzehrt.

Keine Glykogenreaction in den Leukocyten vorhanden. Das extracelluläre Glykogen zeigt keine wesentlichen quantitativen Veränderungen.

Versuch II.

25. November. Um $2^1/_2$ Uhr Nachmittags wurde einem Meerschweinchen von 0,525 Kilo in die Bauchhöhle 0,5 g Traubenzucker in 10 ccm $^1/_2$ proc. Kochsalzlösung injicirt.

Vor dem Versuch geben die Leukocyten keine Glykogenreaction. In geringen Quantitäten extracelluläres Glykogen.

9 Uhr Nachmittags. Eine leichte, diffuse bräunliche Färbung in einzelnen Leukocyten (Spuren von Glykogen).

26. November 10 Uhr Vormittags. Dasselbe in grösserer Anzahl von Leukocyten.

27. November 10 Uhr Vormittags. Keine Glykogenreaction in den Leukocyten vorhanden.

3 Uhr Nachmittags wurden 2,5 g Traubenzucker in 50 ccm $^1/_2$ proc. Kochsalzlösung in die Bauchhöhle desselben Meerschweinchen eingeführt.

28. November 11 Uhr Vormittags. Ungefähr die Hälfte sämmtlicher Leukocyten zeigt eine leichte Glykogenreaction.

29. November 11 Uhr Vormittags. Die Glykogenreaction hat bedeutend abgenommen.

30. November 11 Uhr Vormittags. Keine Glykogenreaction in den Leukocyten.

Versuch III.

25. November. Um 12 Uhr Mittags wurden einem kleinen Hund von 6,875 Kilo 10 g Amyli oryz. in 200 ccm $^1/_2$ proc. Kochsalzlösung in die Bauchhöhle eingeführt.

Vor dem Versuch enthalten die Leukocyten kein Glykogen. Das extracelluläre Glykogen ist spärlich.

5 Uhr Nachmittags und um 9 Uhr Abends. Spuren von intracellulärem Glykogen, welches durch leichte bräunliche Färbung des Protoplasmas der Leukocyten erkennbar ist.

26. November. Der Hund ist nicht so munter, wie vor dem Versuche, er frisst sehr wenig und trinkt viel Wasser. In einigen Leukocyten findet man ziemlich intensive Glykogenreaction.

27. November. Verhalten des Hundes wie Tags zuvor. Die Glykogenreaction hat in ihrer Intensität, so auch in Extensität bedeutend zugenommen, die Mehrzahl der Leukocyten geben eine deutliche Glykogenreaction.

28. November. Der Hund ist etwas munterer geworden, frisst mehr und trinkt weniger Wasser. Der Glykogengehalt der Leukocyten fängt an abzunehmen.

29. November bis 1. December. Die Glykogenreaction wird immer schwächer, die Quantität des extracellulären Glykogens hat dagegen etwas zugenommen.

2. December. Der Hund ist ganz munter. Das Glykogen der Leukocyten fehlt fast vollständig.

Versuch IV.

18. November. Um 12 Uhr wurden einem kleinen Hund (5 Kilo) in die Vena jugularis 5 g Traubenzucker in 100 ccm $^1/_2$ proc. Kochsalzlösung injicirt.

Vor dem Versuch findet man keine Glykogenreaction in den Leukocyten. Das extracelluläre Glykogen ist sehr spärlich (Taf. III, Fig. 9).

Um $^1/_2$1 Uhr Nachmittags. In jedem Deckgläschenpräparat findet man 1—3 Leukocyten, die eine ziemlich intensive Glykogenreaction zeigen.

Um 1$^1/_2$ Uhr Nachmittags. Der Hund ist unruhig, stöhnt, ist schwach auf den hinteren Extremitäten und hat reichlichen Speichelfluss.

Die glykogenhaltigen Leukocyten nehmen zu.

3$^1/_2$ Uhr Nachmittags. Derselbe Zustand des Hundes. Mehr als die Hälfte von allen Leukocyten des Blutes zeigen eine mehr oder weniger intensive Glykogenreaction (Taf. III, Fig. 10).

6 Uhr Nachmittags. Der Hund ist munterer geworden. Der Speichelfluss hat nachgelassen. Die intracelluläre Glykogenreaction ist auf der Höhe ihrer Intensität und Extensität.

19. November. Der Hund ist munter. Die Glykogenreaction der Leukocyten nimmt ab.

20.—21. November. Der Hund ist munter. Die Glykogenreaction verschwindet allmählich.

22. November. Der Hund ist munter. Keine Glykogenreaction in den Leukocyten. Das extracelluläre Glykogen ist wie vor dem Versuch spärlich, hat vielleicht sogar etwas zugenommen.

Aus diesen Versuchen können wir schliessen, dass von Kohlehydraten bei Einführung derselben in die Bauchhöhle und Injection von Traubenzucker direct ins Blut die Leukocyten in allen Fällen eine intensive Glykogenreaction zeigen. Dass eine solche nach Fütterung mit Kohlehydraten nicht auftritt, beweist, dass ihr Auftreten von dem vermehrten Gehalt des Blutes an Zucker abhängig ist.

Die zweite Reihe von Versuchen wurde mit Pepton angestellt. Ich habe diesen Eiweisskörper gewählt, weil er überhaupt leicht diffundirt, und weil man nach den Untersuchungen von F. Hofmeister[1]) annehmen kann, dass das Pepton von den Leukocyten resorbirt wird. — Im Eiter nämlich hat F. Hofmeister in den zelligen Elementen mehr Pepton als im Serum gefunden, und bei der Verdauung der Eiweissstoffe wird das Pepton nach demselben Autor von dem adenoiden Gewebe des Darms beinahe vollständig resorbirt; ein kleiner Theil von diesem Pepton geht ins Blut über und wird dann von den peripherischen Lymphdrüsen aufgehalten.

Versuch V.

18. December. Eine kleine, bis dahin schlecht genährte Hündin von 4 Kilo wurde reichlich mit Pepton gefüttert.

Vor dem Versuche enthält das Blut gar kein Glykogen, weder das intra- noch das extracelluläre.

19. December. Die Hündin hat in 24 Stunden 3 Gläser Milch mit 25 g Pepton verzehrt. Keine Glykogenreaction im Blut.

20. December. Die Hündin hat 5 Gläser Milch mit 25 g Pepton verzehrt. Keine Glykogenreaction im Blut.

Versuch VI.

30. November. Um 12 Uhr wurde einem Meerschweinchen (0,6 Kilo) 1 g Pepton in 20 ccm 1/2 proc. Kochsalzlösung in die Bauchhöhle injicirt. Die Lösung wurde durch phosphorsaures Natron neutralisirt.

Vor dem Versuch geben die Leukocyten keine Glykogenreaction. — Spärliches extracelluläres Glykogen.

1. December. 11 Uhr Vormittags. Es ist eine Glykogenreaction der Leukocyten zu constatiren, die sogar intensiver ist, als in Versuch II bei der Injection von 2,5 g Traubenzucker.

2. December Das Meerschweinchen scheint gesund zu sein. Die Glykogenreaction nimmt in ihrer Intensität ab.

3. December. Das Meerschweinchen scheint gesund zu sein. In den Leukocyten nur Spuren von Glykogenreaction.

Versuch VII.

30. November. Um 12 Uhr wurden einem Hunde (9 Kilo) 10 g Pepton in 200 ccm 1/2 proc. Kochsalzlösung in die Bauchhöhle injicirt. Die Peptonlösung ist wie vorher neutralisirt worden.

Vor dem Versuch keine Glykogenreaction der Leukocyten vorhanden. Das extracelluläre Glykogen ist spärlich.

Um 3 Uhr Nachmittags. Der Hund ist sehr schwach, hat 2 mal erbrochen und mehrmals Urin unter sich gelassen. Eine bedeutende Schwäche der hinteren Extremitäten.

---

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. IV. Bd. 1880. S. 268; Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. XXII. Bd. S. 321; XIX. Bd. S. 1.

Beinahe alle Leukocyten geben die Glykogenreaction, manche sogar in hohem Grade, so dass das Protoplasma der Zellen dicht mit bräunlichen Massen gefüllt ist.

Um 7 Uhr Nachmittags. Der Hund ist kräftiger und munterer geworden.

Die Glykogenreaction hat noch an Intensität zugenommen und erreicht den Grad, welchen ich bei Pankreasdiabetes (Versuch IX) beobachten konnte.

1. December. Der Hund ist ganz munter. Der Urin enthält noch Spuren von Pepton.

Die Glykogenreaction der Leukocyten zeigt seit gestern keine Veränderung. Das extracelluläre Glykogen hat quantitativ bedeutend zugenommen.

2. December. Der Hund ist ganz munter. Der Urin ist frei von Pepton.

Die Glykogenreaction im Blut ist noch immer stark ausgesprochen.

3. December. Der Hund ist ganz munter. Kein Pepton im Urin.

Die Glykogenreaction ist noch vorhanden, obgleich bedeutend schwächer geworden.

Versuch VIII.

2. December. Einer sehr grossen Hündin (von etwa 30—35 Kilo) wurden um 11 Uhr Vormittags 5 g Pepton in 200 ccm $1/2$ proc. Kochsalzlösung in die Vena jugularis injicirt. Die Peptonlösung wurde durch phosphorsaures Natron neutralisirt.

Vor dem Versuch enthalten die Leukocyten kein Glykogen. Spärliches, extracelluläres Glykogen.

Um 11$1/2$ Uhr Vormittags. Beendigung der Operation.

Einige Leukocyten geben schon ganz deutliche Glykogenreaction.

Um $1/2$1 Uhr Nachmittags. Der Hund erholt sich allmählich von der Operation, versucht zu gehen, aber die hinteren Extremitäten sind noch schwach.

Ungefähr $1/3$ von sämmtlichen Leukocyten des Blutes enthält mehr oder weniger Glykogen.

Um 4 Uhr Nachmittags. Der Hund ist im Stande zu gehen. Trinkt viel Wasser.

Die Glykogenreaction der Leukocyten nimmt immer zu.

Um 6 Uhr Nachmittags. Der Hund entleerte beinahe 1 Liter Urin vom spec. Gewicht von weniger als 1,001. Kein Eiweiss und Zucker; Spuren von Pepton.

Keine merkbaren Veränderungen in der Glykogenreaction.

3. December. Der Hund ist munter.

Die Glykogenreaction der Leukocyten nimmt ab.

Die Versuche mit Pepton sprechen dafür, dass die Leukocyten des Blutes die Fähigkeit besitzen, ebenso leicht wie Zucker auch Pepton aufzunehmen und schnell in Glykogen umzuwandeln. Das Glykogen verschwindet aus den Leukocyten sehr langsam, so z. B.

in dem Versuch IV nach intravenöser Injection von 5 g Traubenzucker ist die Glykogenreaction der Leukocyten erst nach 4 Tagen verschwunden. Ebenso langsam verschwindet die Glykogenreaction nach Peptoninjection (Versuch VI, VII).

Bevor ich aber näher die von mir angedeuteten klinischen und experimentellen Thatsachen bespreche, möchte ich noch 2 Versuche hier anführen, wo die Glykogenreaction der Leukocyten des Blutes bei Pankreas- und Phloridzindiabetes verfolgt worden ist. Die Exstirpation des Pankreas hat Herr Minkowski ausgeführt.

Versuch IX.

5. September. Um 1 Uhr Nachmittags wurde einem Hunde (7,75 Kilo) das Pankreas exstirpirt.

6. September. Der Urin enthält 6,2 Proc. Zucker.

7. September. Der Urin enthält 7,8 Proc. Zucker.

Beinahe alle Leukocyten des Blutes (98—99 Proc.) zeigen eine intensive Glykogenreaction (Taf. III, Fig. 3, 4, 5). Viel extracelluläres Glykogen.

Versuch X.

28. November. Einer gesunden Katze (2,125 Kilo), welche einen zuckerfreien Urin hatte, wurde 0,5 g Phloridzin subcutan injicirt.

Vor dem Versuch zeigen einige Leukocyten eine deutliche Glykogenreaction.[1])

29. November. Der Urin, 100 ccm, von saurer Reaction und spec. Gewicht 1,060, enthält 5,6 Proc. Zucker und Spuren von Eiweiss.

Die Glykogenreaction der Leukocyten zeigt keine wesentlichen Veränderungen.

30. November. Der Urin, 90 ccm, von saurer Reaction und spec. Gewicht 1,070, enthält 8,5 Proc. Zucker und kein Eiweiss. Es wurde 0,6 g Phloridzin injicirt.

Keine Veränderungen im Blute.

1. December. Der Urin ging verloren während der Injection von 1,0 g Phloridzin.

Die Glykogenreaction der Leukocyten scheint etwas zugenommen zu haben.

2. December. Während der Injection von 1,0 g Phloridzin geht wieder ein Theil von Urin verloren. Die gesammelte Quantität von Urin ist zu klein für eine ausführliche Analyse, er enthält aber Zucker und giebt eine sehr starke Eisenchloridreaction.

---

1) Da bei den Menschen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden gewöhnlich die Leukocyten des Blutes keine ausgesprochene Glykogenreaction zeigen, so wurde zur Controle noch bei 2 gesunden Katzen das Blut auf Glykogen geprüft und bei diesen die intracelluläre Glykogenreaction nachgewiesen. Es scheint demnach, dass bei Katzen das Glykogen in den Leukocyten eine normale Erscheinung ist. Vgl. die Fesselungsglykosurie der Katzen (Böhm und Hoffmann).

Keine merkbaren Veränderungen in der Glykogenreaction.

3. December. Die Katze ist schwach, ist für diese 5 Tage bedeutend abgemagert (ein Gewichtverlust von 0,4 Kilo). Frisst wenig und trinkt ziemlich viel. Der Urin, 70 ccm, reagirt sauer, ist von 1,070 spec. Gewicht, enthält 7,8 Proc. Zucker und giebt eine starke Eisenchloridreaction.

Im Vergleich mit der Glykogenreaction vor dem Versuch hat die letztere entschieden zugenommen, aber nicht viel.

In diesen 2 Formen von experimentellem Diabetes zeigen die Leukocyten ein ganz entgegengesetztes Verhalten. Während sie bei Pankreasdiabetes das Glykogen massenhaft enthalten, ist die Anhäufung des intracellulären Glykogens bei Phloridzindiabetes eine geringe. Dieser Unterschied lässt sich erklären durch die von v. Mering festgestellte Thatsache, dass im Gegensatz zu den anderen Formen des Diabetes, auch dem Pankreasdiabetes, der Zuckergehalt des Blutes bei Phloridzindiabetes nicht vermehrt ist. Es zeigt dies wieder nur, dass die Intensität der Glykogenreaction der Leukocyten von der Quantität des Zuckers im diabetischen Blut abhängig ist.

Fassen wir die Resultate dieser Untersuchungen zusammen. Das Glykogen des Blutes erscheint in zwei Formen: 1. in den mehrkernigen neutrophilen Leukocyten als intracelluläres Glykogen, und 2. als freies, extracelluläres Glykogen, welches aus dem Zerfall der Leukocyten entsteht und deshalb sehr oft in den Zerfallsmassen eingeschlossen gefunden wird. Im normalen Blut können wir durch die Jodreaction sicher nur das extracelluläre Glykogen nachweisen.

Steigt pathologisch der Zuckergehalt des Blutes, wie z. B. bei Diabetes mellitus auf das Doppelte (circa 0,4 Proc.), so erscheint schon ganz deutlich die Glykogenreaction auch in einigen Leukocyten; dabei ist das extracelluläre Glykogen wenigstens um das 2—3 fache gegen die Norm vermehrt. Die experimentellen Untersuchungen zeigen uns weiter, dass wie aus Kohlehydraten, resp. Zucker, so auch aus Peptonen von den Leukocyten des circulirenden Blutes Glykogen gebildet wird.

Diese Glykogenbildung aus Pepton in den Leukocyten scheint mir besonders wichtig! In dieser Beziehung schliessen sich die Resultate meiner Versuche denjenigen von Hofmeister an. Wir bekommen dadurch einen Anhalt für die Beurtheilung des Schicksals des Peptons bei seiner Resorption und Assimilation nicht nur im Verdauungskanal, sondern auch in Eiterherden, wo es, nach Hofmeister's Angaben, stets vorhanden ist. Ich habe auf Jodreaction auch Eiter und Sputum geprüft und da die Eiterkörperchen, wenigstens die Mehrzahl derselben, immer Glykogenreaction geben, so darf man wohl auch

hier schliessen, dass die Leukocyten des Eiters in sich das Pepton aufnehmen und zu Glykogen verarbeiten. Die Glykogenreaction könnte also in einigen Fälle eine Möglichkeit abgeben, die Leukocyten des Blutes von den Leukocyten des Eiters zu unterscheiden.

Zum Schluss möchte ich noch bemerken, dass der häufige Parasit des Frosches Drepanidium, den ich zugleich mit einem pflanzlichen Parasiten in den Erythrocyten zu beobachten Gelegenheit hatte [1]), in der Nähe seines Kernes auch eine deutliche Glykogenreaction giebt (Danilewsky). In dem Falle von Febris intermittens, den ich unlängst untersuchen konnte und wo nur die Sichelformen spärlich vorhanden waren, zeigten die letzteren keine Glykogenreaction. Es würde aber interessant sein, auf diese Reaction auch andere Formen von Malariaplasmodien zu prüfen.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel III.)

(Leitz's Apochromat. $^1/_{12}$, comp. Ocul. 6).

Fig. 1. Glykogenkörnchen (extracelluläres Glykogen) des normalen und pathologischen Blutes.

Fig. 2. Zerfallsmasse von Leukocyten mit Glykogenkörnchen und Resten der Kerne.

Fig. 3, 4, 5. Glykogenhaltige Leukocyten (intracelluläres Glykogen) von dem Hunde mit Pankreasdiabetes.

Fig. 6 u. 7. Glykogenhaltige Leukocyten aus diabetischem Blut des Menschen.

Fig. 8. Ein glykogenhaltiger Leukocyt des Blutes einer leukämischen Kranken.

Fig. 9. Blut des Hundes vor der Injection in die Vena jugularis von 5 g Traubenzucker in 100 ccm $^1/_2$ proc. Kochsalzlösung.

Fig. 10. Dasselbe Blut $3^1/_2$ Stunden nach der Injection (Versuch IV).

1) Contribution à l'étude de la parasitologie du sang. Annales de l'Institut Pasteur 1890. No. 7.

XXI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

86. Ueber die Zusammensetzung der Blutgase des Kaninchens bei der Temperaturerhöhung durch den Wärmestich.

Von

Georg Wittkowsky.

Zu den Ergebnissen, welche die Untersuchung der Stoffwechselvorgänge im fiebernden Organismus geliefert hat, gehört auch die zuerst von Pflüger[1]) gelegentlich gemachte und von Senator[2]) bestätigte Beobachtung, dass der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes im Fieber herabgesetzt ist. Die Arbeiten von Geppert[3]) und Minkowski[4]) liessen über das Bestehen dieser Thatsache keinen Zweifel mehr aufkommen.

Die Frage nach dem Grund dieser Erscheinung wurde nun nach den verschiedensten Richtungen hin ventilirt. Darüber war man sich einig — denn die aus den Untersuchungen resultirenden Schlussfolgerungen drängten zu dieser Anschauung —, dass die Herabsetzung des CO_2-Gehaltes der Ausdruck der Verminderung der Alkalescenz des Blutes sei und dass dieser in der Hauptsache auf einer Säurewirkung in dem Sinne beruhe, wie sie Walter[5]) auf Grund seiner im Schmiedeberg'schen Laboratorium ausgeführten Versuche nachgewiesen hat. Man könnte sich dann, wie H. Meyer[6]) gelegentlich seiner Arbeit über Phosphorvergiftung für diese bemerkt, vorstellen,

1) Ueber die Geschwindigkeit der Oxydationsprocesse im arteriellen Blutstrom. Pflüger's Archiv. I. Bd. S. 297. 1868.

2) Untersuchungen über den fieberhaften Process und seine Behandlung. Berlin 1873. S. 74.

3) Die Gase des arteriellen Blutes im Fieber. Zeitschr. f. klin. Med. II. Bd. S. 255. 1881.

4) Ueber den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes im Fieber. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XIX. Bd. S. 209. 1885.

5) Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. VII. Bd. S. 148 ff. 1877.

6) Ueber Phosphor. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XIV. Bd. S. 344. 1881.

dass gewisse Schädlichkeiten die Function jener Elemente, die die chemischen Vorgänge im Organismus vermitteln, beeinträchtigen oder aufheben, dass diese chemischen Processe dann natürlich auch selbst gestört, bezw. ganz aufgehalten werden und so das Auftreten abnormer Stoffwechselproducte, unter anderen auch solcher von saurer Beschaffenheit erklären können.

Meyer[1]) stellte aus dem Blute mit Arsenik vergifteter Thiere Gährungsmilchsäure dar. Er fand aber in 2 Versuchen im Blute fiebernder Thiere nur einmal eine geringe Menge einer undefinirbaren Säure.[2]) Auch Minkowski's (l. c.) in derselben Richtung unternommene Analysen ergaben blos, „dass im Blute fiebernder Hunde eine leicht oxydable Säure, wie die Milchsäure, in nachweisbarer Menge vorkommen kann". Dennoch kann die verminderte Alkalescenz des Fieberblutes, zum Theil wenigstens, von einer Neutralisation desselben durch saure Stoffwechselproducte abhängig sein.

Ist aber eine solche Säurewirkung der Grund für die Herabsetzung des CO_2-Gehaltes im Blute, so fragt es sich, ob dieselbe blos neben der gesteigerten Körpertemperatur einhergeht oder von dieser abhängig, also ein Fiebersymptom ist. In letzterer Beziehung kommt dann in erster Linie die Vermehrung der Respirationsfrequenz in Betracht. Minkowski schreibt der letzteren nur einen untergeordneten Einfluss auf die Verminderung der Blutkohlensäure im Fieber zu. In Bezug auf die Bedeutung der erhöhten Körpertemperatur giebt Geppert[3]) ausdrücklich an, dass beim dauernden Fieber der CO_2-Gehalt des arteriellen Blutes proportional der Fieberhöhe sinkt, während Minkowski (l. c.) zu der Ueberzeugung gelangte, dass dieses Sinken der Alkalescenz zwar nicht als eine Folge der febrilen Ueberhitzung betrachtet werden kann, diese aber doch als ein begünstigendes Moment anzuerkennen sei.

In den Versuchen nun, in welchen es sich um ein künstlich erzeugtes septisches Fieber handelte, konnte die Abnahme der Alkalescenz des Blutes direct von einer krankhaften Veränderung der Gewebe abhängen. Um den Einfluss der Temperatursteigerung unabhängig von dieser Vergiftung der Gewebe kennen zu lernen, wandte Minkowski die künstliche Ueberhitzung an und fand, dass, wenn er einen Hund Abends in den Wärmekasten setzte, dessen Innenluft über Nacht allmählich auf 38^0 und darüber erwärmt wurde, der

1) Studien über die Alkalescenz des Blutes. Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. XVII. Bd. S. 314. 1883.

2) Ebenda. XVII. Bd. S. 318. Anm. 2.

3) l. c. S. 374.

CO_2-Gehalt nur um etwa 6 Proc. vermindert war. Wenn das Thier aber in einen schon vorher auf hohe Temperaturen (bis zu 46°) geheizten Kasten gebracht und darin 5—8 Stunden gelassen wurde, so sank der CO_2-Gehalt von 33,2 Proc. beim normalen Thier auf 21,4 (beim überhitzten) und von 33,5 auf 11,4. In zwei weiteren Erwärmungsversuchen wurden 17,3 und 17,4 Proc. CO_2 gefunden. Zu diesen Resultaten bemerkt Minkowski, dass die Steigerung der Respirationsfrequenz bei der künstlichen Erwärmung offenbar eine weit grössere Bedeutung habe, als beim Fieber, und er betrachtet z. B. die geringe Herabsetzung des CO_2-Gehaltes um 6 Proc. in den ersten beiden Versuchen lediglich als Effect der gesteigerten Athmungsfrequenz. In den anderen Fällen handelt es sich aber nach ihm ausserdem noch um Veränderungen des Stoffwechsels, ähnlich den beim Fieber beobachteten, und in einem Versuch glaubt er auch die saure Reaction der durch den Einfluss der Wärme gereizten Muskeln als erklärendes Moment für die Alkalescenzverminderung des Blutes heranziehen zu dürfen.

Ausser der künstlichen Ueberhitzung giebt es nun noch eine andere Art, eine Temperatursteigerung ohne Vergiftung der Gewebe herbeizuführen: es ist der bekannte Stich in eine gleichzeitig von J. Ott[1]), Richet[2]) und Aronsohn und Sachs[3]) entdeckte Region des Corpus striatum.

Ott hatte bei seinen Versuchen, beide Corpora striata gleichzeitig zu durchschneiden, meist beträchtliche Temperatursteigerungen beobachtet und schloss daraus, dass in der Nähe des Corpus striatum Wärmecentren vorhanden sind. Aronsohn und Sachs studirten speciell das Verhalten der Körpertemperatur nach möglichst circumscripten, aber tiefgehenden und methodisch durchgeführten Einstichen ins Gehirn von Kaninchen. Sie kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebniss, dass durch Stich in das Corpus striatum in der Nähe des Nodus cursorius von Nothnagel nach kurzer Zeit die Körpertemperatur um mehrere Grade steigt, und dass diese Steigerung viele Stunden bis Tage andauert. Da sie einen gleichen Effect auch durch elektrische Reizung derselben Region hervorrufen konnten, so kamen sie zu dem Schluss, dass die von ihnen gefundene Temperatursteigerung durch Reizung nervöser Elemente im Gehirn entsteht.

---

1) Ueber den Einfluss des Nervensystems auf die Körpertemperatur. Journal of Nervous and Mental Diseases. Vol. XI. No. 2. 1884.

2) Comptes rendus. 1884—1885.

3) Die Beziehungen des Gehirns zur Körperwärme und zum Fieber. Pflüger's Archiv. XXXVII. Bd. S. 232. 1885.

Meine Untersuchungen waren zunächst in der Absicht unternommen worden, festzustellen, ob auch bei dieser Art von künstlichem Fieber eine Abnahme der CO_2-Menge des Blutes eintritt und ob dieselbe zugleich mit der Temperaturerhöhung wieder schwindet, wenn die letztere durch die Anwendung der verschiedenen temperaturherabsetzenden Mittel, namentlich Antipyrin, Morphin [1]) und Chinin in kürzester Zeit zum Schwinden gebracht wird.

Als Versuchsthier wählte ich das Kaninchen zunächst aus demselben Grunde wie Gottlieb (l. c.), „weil die Methode für das Kaninchengehirn durch Aronsohn und Sachs am besten ausgebildet schien", dann aber auch, weil, falls es bei diesem, wenn ich so sagen darf, nervösen Fieber zu einer Säurewirkung im Blute kommen sollte, dieselbe am Kaninchen um so intensiver in die Erscheinung treten musste, da diese Thiere, wie Walter (l. c.) betonte, „nicht soviel Ammoniak im Gegensatz zu den Carnivoren zur Verfügung haben, um Säure zu neutralisiren".

Auf die Technik der Operation brauche ich mich um so weniger im Einzelnen einzulassen, als dies bereits in der mehrfach citirten Arbeit von Gottlieb (l. c. S. 422) geschehen ist, unter dessen Anleitung ich den ersten Stich ausführte, und weil ich mich auch bei allen folgenden Versuchen derselben Instrumente wie er bediente. Ich möchte hier nur die auch von jenem Autor nach Aronsohn und Sachs gemachte Beobachtung meinerseits bestätigen, dass die Thiere nach dem Einstich kein einziges Merkmal darboten, das zu der Annahme eines leidenden Zustandes berechtigt hätte. Im Gegentheil hüpften die Thiere munter umher und frassen wenige Minuten nach der Operation mit solcher Ruhe und Lust, dass man, soweit das äussere Verhalten einen Maassstab für den Einfluss der Operation auf den Gesammtorganismus abgiebt, ein so gut wie absolutes Wohlbefinden constatiren musste. An der Wunde selbst wurde, zum Theil vielleicht dank den antiseptischen Cautelen, nie Eiterung bemerkt.

Die Blutentziehung erfolgte mit möglichster Schnelligkeit, und es gelang mir, unter Assistenz innerhalb 4 Minuten, vom Aufbinden des Thieres an gerechnet, das nöthige Blutquantum im Recipienten aufzufangen. Wie wirksam ein solches schnelles Operiren, wenn man das Thier ausserdem noch mit mehrfach zusammengelegten Tüchern bedeckt, gegen den misslichen Abfall der Temperatur infolge der

1) Dass auch Morphin die durch den Wärmestich gesteigerte Körpertemperatur prompt herabsetzt, hat neuerdings Gottlieb bewiesen in seinen „Untersuchungen über die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Arzneimittel". Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVI. Bd. S. 429. 1890.

durch die gestreckte Lage bedingten Abkühlung schützt, werde ich bei den später folgenden Ueberhitzungsversuchen zu zeigen Gelegenheit haben. Hier mag aus diesem Grunde nur betont werden, dass die Körpertemperaturen kurz vor dem Aufbinden zum Zweck der Blutentziehung und während der Ueberleitung des Blutes in den Recipienten gar nicht oder nur unbedeutend differirten.

Die Entgasung erfolgte in der Ludwig'schen Pumpe und die Ausführung der Analyse nach der Bunsen'schen Methode, d. h. also: Absorption der CO_2 mittelst einer Kalikugel, Bestimmung des Sauerstoffs durch Verpuffung und Reduction der Volumina auf 0° C. und 1 m Barometerdruck. Ich brachte zur Entgasung übrigens das Blut erst eine kurze Zeit ins Vacuum und beförderte es dann bis zur Uebertreibung der Gase ins Absorptionsrohr 2 mal in den Recipienten zurück, um es hier jedesmal ¼ Stunde lang zu erwärmen. In Versuch IV erwärmte ich probeweise den das Blut enthaltenden Recipienten noch ein 3. Mal ungefähr 20 Minuten lang, gewann aber dabei nur eine minime Quantität Gas.

Mit diesen Methoden kam ich nun bei meinen Versuchen zu folgenden Resultaten:

Versuch I. 15. Juli.

	Temperatur vor der Operation	39,0°
10 Uhr	Wärmestich	
4 =	Temperatur	40,9°

Es wurden nun 25,11 ccm Blut aus der Carotis entnommen. Darin gefunden:

Gesammtgase . . . . . = 9,63 ccm
Nach Absorption von CO_2 = 3,14 =
Also: CO_2 = 6,49 ccm

Demnach:

Gesammtgase = 38,37 Proc.
CO_2 = 25,87 =
O + N = 12,50 =

Die Bestimmung des Sauerstoffs wurde durch Eindringen von Luft in das Eudiometer vereitelt.

Versuch II. 19. Juli.

	Temperatur vor der Operation	38,5°
8 Uhr Vormittags	Wärmestich	
12 =	Temperatur	41,1°
1 =	=	41,6°
3 =	=	41,6°
4½ =	=	41,5°

Um 4½ Uhr werden aus der Carotis 26,15 ccm Blut entnommen und darin gefunden:

Gesammtgase	= 9,16 ccm	Also:
Nach Absorption von CO_2 . .	= 3,14 =	CO_2 = 5,92 ccm
= Umfüllung ins Eudiometer	= 2,72 =	O = 2,96 =
= Zulassung von H . . .	= 11,60 =	N = 0,28 =
= der Verpuffung . . .	= 4,16 =	

Demnach:

Gesammtgase = 35,05 Proc.
CO_2 = 22,64 =
O = 11,32 =
N = 1,09 =

Versuch III. 20. November.

		Temperatur vor der Operation	38,7°
9 Uhr	Vormittags	Wärmestich	
11 =	Temperatur	. . . .	40,4°
12 =	=	. . . .	40,8°
1 =	=	. . . .	40,7°
2 =	=	. . . .	40,9°
3 =	=	. . . .	40,8°
4 =	=	. . . .	40,8°
5 =	=	. . . .	40,8°

Aus der Carotis werden um 5 Uhr 27,96 ccm Blut entnommen. Gleich darauf, d. h. um 5 Uhr 5 Minuten, wird die Temperatur des Thieres noch einmal gemessen; das Thermometer zeigt 40,7° an.

Bei der Analyse werden nun gefunden:

Gesammtgase	= 8,80 ccm	Also:
Nach Absorption von CO_2 . .	= 2,86 =	CO_2 = 5,94 ccm
= Umfüllung ins Eudiometer	= 2,56 =	O = 2,45 =
= Zulassung von H . . .	= 9,79 =	N = 0,41 =
= der Verpuffung . . .	= 3,21 =	

Demnach:

Gesammtgase = 31,48 Proc.
CO_2 = 21,24 =
O = 8,77 =
N = 1,47 =

Bei der Ueberleitung des Blutes in den Recipienten war diesmal zu wenig Quecksilber in demselben zurückgelassen worden, so dass die Defibrinirung des Blutes beim Schütteln nicht vollkommen zu Stande kam. Erst nach der Erwärmung konnte das gesammte Blutquantum in die evacuirte Kugel der Pumpe getrieben werden, und hier blieben während der Dauer der Entgasung einige Coagula liegen.

Versuch IV. 24. November.

		Temperatur vor der Operation	38,5°
9 Uhr	Vormittags	Wärmestich	
11 =	Temperatur	. . . .	39,6°
1 =	=	. . . .	40,2°

2 Uhr Temperatur	. . . .	40,7°
4 „ „	. . . .	40,5°
5 „ „	. . . .	40,7°

Es werden nun um 5 Uhr 28,42 ccm Blut aus der Carotis entnommen und darin gefunden:

Gesammtgase	= 9,74 ccm	
Nach Absorption von CO_2 . .	= 3,70 „	CO_2 = 6,04 ccm
„ Umfüllung ins Eudiometer	= 2,79 „	O = 3,37 „
„ Zulassung von H . . .	= 10,80 „	N = 0,33 „
„ der Verpuffung	= 3,18 „	

Demnach:

Gesammtgase = 34,27 Proc.
CO_2 = 21,24 „
O = 11,88 „
N = 1,15 „

Es mag hier noch bemerkt werden, dass zu jedem Versuch natürlich ein anderes intactes Kaninchen genommen wurde. Die Temperaturmessung geschah im Rectum mit einem stumpfwinklig gebogenen Heidenhain'schen Thermometer, und zwar immer in derselben Tiefe von 12 cm.[1])

Die Einstiche wurden stets des Morgens gemacht und nach 8 bis 9 Stunden zur Auspumpung geschritten, weil sich dieses Verfahren nach einer Reihe von Vorversuchen als das rationellste erwies. Wenn man am Abend einstach, so war es, wie ich fand, sehr ungewiss, ob am anderen Morgen noch eine verwerthbare Temperatursteigerung gefunden werden würde, und in diesem Fall war dann das Versuchsthier für meine Zwecke unbrauchbar geworden. In der grossen Mehrzahl der Stichexperimente, so auch in den 4 mitgetheilten, wurde die Akme schon nach circa 5 Stunden erreicht, und wenn man dann das Kaninchen weitere 3—4 Stunden der Einwirkung dieser im gegebenen Fall maximalen Temperatur überliess, die Curve dazu wo möglich schon eine Tendenz zum Abfall zeigte, so durfte man, wie ich glaube, mit gutem Recht aus dem zu dieser Zeit gefundenen Gasgehalt des Blutes einen Schluss auf den Einfluss der erhöhten Eigenwärme des Körpers ziehen.

Fassen wir nun die Resultate jener 4 Versuche näher ins Auge, so sehen wir, dass in Versuch I der CO_2-Gehalt den von Walter aus 4 Analysen für das Blut normaler Kaninchen gegebenen Mittelwerth von 25,82 Proc. erreicht. In den folgenden 3 Versuchen bleibt er hinter dieser Zahl um 3—4 Proc. zurück. Wenn man nun aber

1) Näheres darüber in Gottlieb's Arbeit, l. c. S. 424.

die enorme Herabsetzung der CO_2-Menge, welche **Walter** bei seinen mit Säuren vergifteten Thieren (oft um 90 Proc.!) oder auch nur die bezüglichen Zahlen **Geppert**'s und **Minkowski**'s[1]) für ihre Fieberthiere zum Vergleich heranzieht, so braucht man nicht einmal die innerhalb ziemlich weiter Grenzen beobachteten Schwankungen des normalen Kohlensäuregehalts der Kaninchen zu berücksichtigen, um die Annahme einer abnormen Säurewirkung für diese kleinen Unterschiede als unberechtigt erscheinen zu lassen.

Dies zeigt auch ein Controlversuch, den ich mit einem normalen Kaninchen anstellte.

Versuch V.

Einem normalen Kaninchen werden 24,47 ccm Blut aus der Carotis entnommen und hierin gefunden:

Gesammtgase	= 7,94 ccm	Also:
Nach Absorption von CO_2 . .	= 3,02 „	CO_2 = 4,92 ccm
„ Umfüllung ins Eudiometer	= 2,94 „	O = 2,76 „
„ Zulassung von H . . .	= 11,36 „	N = 0,26 „
„ der Verpuffung . . .	= 3,30 „	

Demnach:

Gesammtgase = 32,43 Proc.
CO_2 = 20,10 „
O = 11,26 „
N = 1,07 „

Aus den mitgetheilten Versuchen geht demnach unzweifelhaft hervor, dass bei dem durch den Wärmestich erzeugten Fieber eine Herabsetzung des CO_2-Gehalts im arteriellen Blut nicht stattfindet. Damit ist zugleich gesagt, dass, wenn es gelingt, die Temperatur um mehrere Grade zu erhöhen, ohne dabei gleichzeitig den Organismus im Ganzen oder in seinen Theilen in einen krankhaften Zustand zu versetzen, die Alkalescenz des Blutes normal bleibt.

Ich ging nun daran, das Verhalten der Blutgase des Kaninchens auch bei der künstlichen Erwärmung zu untersuchen, da sowohl **Minkowski**, als auch **Mathieu** und **Urbain**[2]) ihre Ueberhitzungsversuche nur an Hunden angestellt hatten.

Die beiden letztgenannten Autoren fanden eine constante Verminderung der CO_2 und eine Vermehrung des O im Blut. Auf diese letztere Thatsache legen sie augenscheinlich mehr Werth und sie

1) **Minkowski** z. B. fand (l. c. S. 220) beim normalen Kaninchen 29 Proc. CO_2, bei 3 Fieber-Kaninchen mit meist sehr geringen Temperaturerhöhungen 13,1, 13,9 und 15,9 Proc. CO_2 im Blut.

2) Des gaz du sang. Archives de Physiologie normale et pathologique. Vol. IV. p. 447 sq. 1872.

haben sie auch einer genaueren Untersuchung unterworfen. Das Blut, sagen sie, absorbirt bei der Ueberhitzung mehr Sauerstoff, als bei normaler Temperatur; dies hängt nicht allein von dem Respirationsrhythmus, sondern auch von der „Propriété spéciale des globules rouges" ab, welche durch Steigerung oder Herabsetzung der Körpertemperatur alterirt wird. Mathieu und Urbain controlirten übrigens auch gelegentlich ihrer Erwärmungsversuche die Respirationsfrequenz und fanden, dass bei einer Erhöhung der Körpertemperatur von 39,6° auf 40,4°, dann auf 41,0° und endlich auf 42,2° die Zahl der Athemzüge entsprechend von 28 auf 130, dann auf 200 und schliesslich auf 300 stieg; dabei ergab die Blutgasanalyse bei 39,6° einen CO_2-Gehalt von 47,55 Proc., bei 42,2° von 17,85 Proc.

Auf die bedeutende Verminderung der Blutalkalescenz, die Minkowski in der grossen Mehrzahl seiner Versuche fand, habe ich schon (S. 285) hingewiesen.

Den Zeitraum, während dessen derselbe seine Thiere der hohen Umgebungstemperatur aussetzte, konnte ich bei meinen Erwärmungsversuchen aus dem Grunde erheblich abkürzen, weil ich schon innerhalb 1 Stunde eine verwerthbare Temperatursteigerung von etwa 1,5° erreichte. Deshalb genügten für meine Versuche 2 und 2¾ Stunden, um den directen Einfluss der durch Ueberhitzung gesteigerten Eigenwärme des Körpers auf die Alkalien des Blutes studiren zu können. Ueber die Einrichtung des mir zur Verfügung stehenden Wärmekastens hat Gottlieb (l. c. S. 442) bereits das Nöthige gesagt und ich gebe deshalb gleich zur Mittheilung meiner Versuche über.

Versuch VI. 24. Juli.

Um die Zeit für die späteren Manipulationen zur Blutentziehung nach Möglichkeit abzukürzen und so die durch die ausgestreckte Lage bei der Operation bedingte Abkühlung einigermaassen gering ausfallen zu lassen, wird einem Kaninchen die eine Carotis frei präparirt, ein Faden um die Arterie geschlungen und die Wunde mit 2 Stichen vernäht.

Die Temperatur des Thieres beträgt 39,8° und es wird nun in den vorher auf 37° geheizten Wärmekasten gesetzt.

Der Verlauf des Versuches gestaltet sich folgendermaassen.

Zeit	Temp. d. Luft im Wärmekasten	Temp. des Thieres	Bemerkungen
3 h — m	37,0°	—	
3 h 30 m	37,0°	39,8°	Das Thier wird mit präparirter Carotis eingesetzt.
3 h 55 m	37,6°	—	
4 h 15 m	37,6°	—	Thier ruhig ausgestreckt. Respiration fliegend, unzählbar.

Es bleibt nur noch der Unterschied zwischen meinen Resultaten einerseits und andererseits denjenigen Mathieu's und Urbain's, sowie auch jenen Minkowski's, bei denen die Hunde in einen schon vorher geheizten Wärmekasten gesetzt worden waren. Ich glaube, dass man auf eine Beurtheilung dieser Differenz zur Zeit noch verzichten muss, da wir keine Beobachtungen darüber besitzen, ob der Organismus, resp. die Organe des Hundes stärker auf die Einwirkung hoher Umgebungstemperaturen reagiren, d. h. mehr durch die künstliche Ueberhitzung leiden, als diejenigen des Kaninchens.

Jedenfalls haben die Versuche zu Ergebnissen geführt, die sich zum Schluss noch einmal kurz so formuliren lassen:

1. Die sowohl durch den Wärmestich, als auch durch die Ueberhitzung im Wärmekasten künstlich bewirkten Steigerungen der Körpertemperatur des Kaninchens üben an sich keinen Einfluss auf den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes aus, so dass die Alkalescenz des Blutes normal bleibt.

2. Die bei der Ueberhitzung zu constatirende geringe Herabsetzung des Kohlensäuregehaltes des Blutes hat ihren Grund ausschliesslich in der gesteigerten Respirationsfrequenz, d. h. in der ausgiebigeren Ventilation in der Lunge.

Folglich hat die erhöhte Körpertemperatur als solche an der im septischen Fieber beobachteten Säurewirkung keinen Antheil.

XXII.

rbeiten aus dem pharmakologischen Laboratorium zu München.

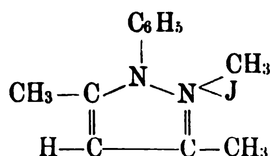
Pharmakologische Versuche über einige Pyrazole, nsbesondere über die Methylphenylpyrazolcarbonsäure.

Ausgeführt von
Cand. med. **Canné.**

Mitgetheilt von
H. Tappeiner.

Von Herrn Prof. Dr. Claisen wurden mir mehrere von ihm darellte Pyrazolderivate zur pharmakologischen Untersuchung übern. Herr Cand. med. Canné, dem ich dieselbe übertrug, wird in ger Zeit selbst ausführlich darüber berichten. Ich beschränke mich ım auf eine kurze Mittheilung.

Die Untersuchung begann mit dem **Jodmethylat des Phenyldihylpyrazols,**



selbe ist ein krystallisirter, in Wasser mit neutraler Reaction leicht icher Körper.

Bei Fröschen (Esculenta) erzeugten 0,01—0,05 einer 5 proc. ung dieser Substanz in einen Lymphsack eingespritzt nach einer ›en, bezw. nach mehreren Stunden Lähmung des centralen Nervenems, welche mit dem Ertragen der Rückenlage begann und mit ›schen von Athmung und Reflexerregbarkeit endigte. Das freiıgte Herz erschien bei diesen Dosen nicht merkbar beeinflusst, eit dies ohne weitere Untersuchung beurtheilt werden konnte. Auch Erregbarkeit der peripheren Nerven und der Muskeln blieb erhal-

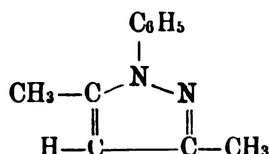
Bei Meerschweinchen riefen 0,1—0,2 der Substanz subcutan ;ebracht alsbald oder nach einiger Zeit starke Dyspnoe, Krämpfe,

Lähmungserscheinungen (Parese der Hinterfüsse, Seitenlage) und Tod durch Athemstillstand hervor, während das Herz zunächst noch kräftig weiter schlug.

Analog dem Jodmethylat zeigte sich das **Chlormethylat.**

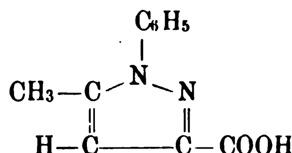
Die Wirkung dieser Substanzen wird mithin nicht durch die Anwesenheit der Halogene (Cl resp. J) bedingt.

Von qualitativ gleicher, aber quantitativ etwas schwächerer Wirkung war das **Phenyldimethylpyrazol,**



eine aus Acetylaceton und Phenylhydrazin dargestellte, in Wasser wenig lösliche Flüssigkeit, welche mit überschüssigen Säuren (HCl) lösliche Salze bildet.

Noch viel geringere centrale Wirkungen besitzt die **Phenylmethylpyrazolcarbonsäure,**



ein aus Acetonoxalsäure und Phenylhydrazin dargestellter, krystallisirter und in heissem Wasser löslicher Körper. Sein Natronsalz löst sich in Wasser sehr leicht (nahezu in gleichen Theilen) mit neutraler Reaction.

0,4 der neutralisirten Säure, subcutan applicirt, bewirkten bei Fröschen nur vorübergehende, leichtere Lähmungserscheinungen (Ertragen der Rückenlage und aussetzende Athmung) und 0,5 führten erst nach mehreren Stunden den Tod durch vollständige centrale Lähmung (Erlöschen der Reflexerregbarkeit) herbei. Herz und periphere Erregbarkeit blieben anscheinend unbeeinflusst.

Bei Meerschweinchen hatten subcutane Gaben von 0,2 und 0,4 gar keine Wirkung; nach 0,8 traten nur vorübergehend Dyspnoe und centrale Lähmungssymptome (Parese der Extremitäten, Seitenlage) auf, erst 1,0 rief nach 4 Stunden Tod durch Athmungslähmung bei kräftig schlagendem Herzen hervor.

Bei einem Kaninchen von 1900 g Körpergewicht, das 2,5 subcutan erhalten hatte, zeigten sich ähnliche Erscheinungen neben star-

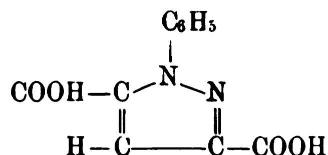
ken Krampfanfällen, denen es indess nach 7 Stunden noch nicht erlegen war.

Diese Substanz ist demnach noch erheblich weniger giftig, als das chemisch ihm nahestehende Phenyldimethylpyrazolon (Antipyrin), dessen tödtliche Dosis 0,5 pro Kilo ist.

Die bisher untersuchten Substanzen zeigen insofern Uebereinstimmung, als sie alle centrale Lähmung, besonders des Respirationscentrums, bei erhaltener Herzthätigkeit bewirken. Die Stärke dieser Wirkung aber ist sehr verschieden, namentlich von dem Phenyldimethylpyrazol zur Phenylmethylcarbonsäure ist die Abnahme der Giftigkeit sehr auffallend. Man könnte versucht sein, die Ursache dieser Unterschiede in der wechselnden Anzahl von Methylgruppen zu suchen, welche diese Körper enthalten.

Einige Versuche mit einer Säure, in der auch das letzte Methyl entfernt, resp. durch die Carboxylgruppe ersetzt ist, stehen dieser Anschauung nicht gerade entgegen.

Diese **Phenylpyrazoldicarbonsäure**



wird durch Oxydation der Phenylmethylpyrazolcarbonsäure erhalten, sie krystallisirt und bildet ein leicht lösliches neutrales Natronsalz.

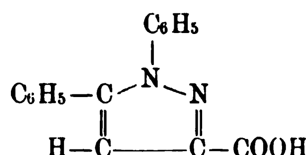
0,5 der neutralisirten Säure erzeugten bei Fröschen nach 2 Stunden allgemeine centrale Lähmung und Herzstillstand. Diesen Erscheinungen ging Muskelflimmern voraus, das bei kleineren Gaben (0,2) sehr lebhaft war.

0,5 hatten bei Meerschweinchen gar keine Wirkung. 0,9 verhielten sich anscheinend ebenso, am nächsten Morgen aber wurde das Thier todt im Käfig gefunden. 1,3 endlich erzeugten in den ersten 20 Stunden auch keine anderen Erscheinungen als Schreckhaftigkeit und Nagesucht, ähnlich wie nach Apomorphin. Erst nach dieser Zeit wurde die Respiration sehr frequent und traten zuckende Bewegungen in den Extremitäten und allgemeine Krämpfe auf, denen Parese der hinteren Extremitäten und schliesslich nach 3 Stunden Tod durch nahezu gleichzeitiges allmähliches Erlöschen der Athmungs- und Herzthätigkeit folgten.

Die Phenylpyrazoldicarbonsäure ist demnach, soweit diese wenigen Versuche erkennen lassen, ungefähr gleich stark oder eher noch

etwas weniger giftig, als die Phenylmethylpyrazolcarbonsäure, der Wirkungscharakter aber hat sich geändert, indem neben der Respirationslähmung auch Herzlähmung in den Vordergrund tritt.

Der letzte Körper aus der Pyrazolgruppe, der zur Untersuchung herangezogen wurde, war die **Diphenylpyrazolcarbonsäure,**



eine krystallisirte Säure, welche aus Phenylhydrazin und Acetophenonoxalsäure dargestellt wird.

0,1 der neutralisirten Säure rief bei Fröschen in 2—4 Stunden Lähmung des centralen Nervensystems und gleichzeitig oder schon vorher Herzstillstand mit anfänglich erhaltener Erregbarkeit des Herzmuskels hervor.

0,5 subcutan erzeugten bei Meerschweinchen zunehmende Dyspnoe, Parese der Extremitäten, Schwäche und Unregelmässigkeit des Pulses und nach 1 Stunde Tod durch fast gleichzeitigen Stillstand der Athmung und des Herzens.

Diese Säure, welche von der Phenylmethylpyrazolcarbonsäure durch den Ersatz des Methyl durch Phenyl unterschieden ist, ist somit wieder erheblich giftiger, sowohl bezüglich des centralen Nervensystems, als besonders auch des Herzens.

Diuretische Wirkung der Phenylmethylpyrazolcarbonsäure.

Im Vorausgegangenen wurden nur die Allgemeinerscheinungen, welche die Pyrazolkörper hervorrufen, in kurzen Zügen geschildert.

Die Phenylmethylpyrazolcarbonsäure zeigte ausserdem noch eine andere Wirkung, und zwar bereits in Gaben, welche das centrale Nervensystem noch unbeeinflusst lassen. Es ist dies eine bedeutende Steigerung der Harnsecretion. Sie wurde zuerst bei einem Meerschweinchen beobachtet, das 0,2 der Substanz subcutan erhalten hatte und innerhalb der folgenden Stunden auffallend oft und reichlich urinirte, wobei der Harn allmählich die bekannte trübe Beschaffenheit verlor und ganz wasserklar wurde.

Ein derartiges Verhalten ist meines Wissens bisher bei keiner Substanz ähnlicher Constitution beobachtet worden.

Es erschien daher angezeigt, es näher zu verfolgen.

Zunächst wurde die Erscheinung als solche sichergestellt durch

Versuche an Kaninchen von 1500—2000 g Körpergewicht, welche 24 Stunden vorher gehungert hatten und denen der Harn dann in 1—2 stündigen Terminen durch Druck auf die Blase entleert wurde. Nach den Erfahrungen von v. Schröder[1]) u. A. sinkt die Harnsecretion dann auf eine constante, sehr geringe Grösse, so dass die durch Druck auf die Blase gewonnenen stündlichen Harnmengen nur mehr 2—4 ccm betragen. Dieses Verhalten zeigte sich auch in diesen Versuchen. Nach einer Darreichung von 0,8 Phenylmethylpyrazolcarbonsäure (als Natronsalz) subcutan oder 1,0 per os hingegen stieg die Secretion nach 1—2 Stunden auf 18—26 ccm und blieb so innerhalb der nächsten 3—6 Stunden, so dass nach Abzug der normalen Harnproduction und der 10 ccm, welche zur Lösung der Substanz verwendet wurden, ein diuretischer Effect von 2—5 Proc. des Körpergewichts erzielt wurde, der dem von v. Schröder[2]) am Coffeïn gefundenen ziemlich gleichkommt, dem des Theobromin aber, wo Effecte bis zu 10 Proc. erreicht wurden, nachsteht.

Auch am Menschen lassen sich ganz bedeutende diuretische Wirkungen erzielen, wie besonders einige von Herrn Canné an sich selbst vorgenommene Versuche ergeben. Die tägliche Harnproduction, welche normal 1300—1700 ccm betrug, wurde durch eine Dosis von 1,0—1,5 der neutralisirten Säure in 3 Versuchen auf 2300—2900 ccm erhöht. Auf gleichmässige Lebensweise, insbesondere auf gleichgrosse Flüssigkeitsaufnahme an den normalen und an den Versuchstagen wurde natürlich möglichst geachtet.

Eine grössere Dosis (2,0) hatte keinen merklich grösseren Effect. Die Wirkung wurde erst nach ungefähr 8—10 Stunden, also später als beim Kaninchen, deutlich. Sie erstreckt sich nicht auf den folgenden Tag, und ebensowenig hatte eine Wiederholung der Dosis am nächsten Tage noch einen nennenswerthen Erfolg. Aehnliche, wenn auch nicht immer so bedeutende Ergebnisse traten auch bei einigen anderen Versuchspersonen ein.

Die diuretische Wirkung der Phenylmethylpyrazolcarbonsäure ist nach diesen Versuchen an Kaninchen und Menschen zweifellos.

Was nun die Zurückführung derselben auf ihre nähere Ursache anlangt, so darf eine wasserentziehende Wirkung nach Art der diuretischen Salze wohl als ausgeschlossen angesehen werden, in Anbetracht der geringen, zur Hervorrufung der Diurese nöthigen Mengen des Mittels.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXIV. Bd. S. 85 f.
2) Ebenda. XXII. Bd. S. 39, XXIV. Bd. S. 85.

Auch an Veränderungen in den Kreislaufsorganen, z. B. an eine Erhöhung der Leistung des Herzens, kann nicht gedacht werden, denn die Substanz hat zufolge einiger kymographischer Versuche an Kaninchen in intravenösen Gaben bis zu 1,8 gar keinen nennenswerthen Einfluss auf den Blutdruck. Erst wenn bereits Lähmung des Athmungscentrums eingetreten ist und das Leben durch künstliche Athmung erhalten wird, sinkt der Druck nach Gaben von 2,0 auf 30—40 mm. Erstickung von 50 Secunden Dauer hat dann ihren bekannten Einfluss auf den Blutdruck verloren, Compression der Bauchaorta aber erhebt denselben noch auf eine ansehnliche Höhe.

Auf einer Erweiterung der Gefässe, welche sich blos auf die Niere beschränkte, kann die vermehrte Diurese ebenfalls nicht beruhen. Denn sie tritt auch auf bei Kaninchen, welche in tiefe Chloralnarkose versetzt wurden und deren Gefässe dadurch bereits eine maximale Erweiterung erfahren hatten.

Somit bleibt wohl kaum eine andere Annahme übrig, als dass die Phenylmethylpyrazolcarbonsäure, resp. ihr Natronsalz auf den secretorischen Apparat der Niere selbst einen directen erregenden Einfluss ausübt.

Zur Frage übergehend, ob diese diuretische Wirkung eine therapeutische Anwendung finden könne, so würden die allgemeinen Eigenschaften der Substanz einer solchen nicht im Wege stehen. Sie ist in neutralisirter wässriger Lösung gut zu nehmen. Auch die Verabreichung des Natriumsalzes als Pulver würde zulässig sein. Uebelkeit oder Erbrechen oder andere unangenehme Erscheinungen wurden bei Gaben von 1,0—2,0 nicht beobachtet.

Da das Mittel bereits am normalen Menschen fast regelmässig eine starke diuretische Wirkung ausübt, ist diese auch an Kranken zu erwarten; genauere Erfahrungen müssen jedoch erst gesammelt werden.

Schliesslich noch einige Bemerkungen über die Frage: Kommen unserer Substanz temperaturherabsetzende Wirkungen zu?

Die Aehnlichkeit in der chemischen Constitution mit dem Antipyrin liess eine Prüfung hierauf wünschenswerth erscheinen. Dieselbe fiel jedoch ganz negativ aus. Die durch den Gehirnstich nach der Methode von Aronsohn und Sachs[1]) auf mehr als 41° gesteigerte Körpertemperatur eines Kaninchens erfuhr durch subcutane Injection von 0,8 Phenylmethylpyrazolcarbonsäure keine Abminderung, während

1) Pflüger's Archiv. XXXVII. Bd. S. 232.

0,5 Antipyrin nach den Untersuchungen von Gottlieb[1]) in der betreffenden Temperaturcurve einen scharfen Einschnitt erzeugt. In ganz gleicher Weise verhielt sich die Substanz bei fiebernden Menschen.

Herr Dr. Moritz, Assistent der I. med. Klinik, hatte die Freundlichkeit, auf meine Bitte hin dieselbe in Dosen von je 2,0 bei einem Fall von croupöser Pneumonie und bei einem Fall von Typhus in der 2. Woche, welche auf Antipyrin gut reagirten, zu versuchen, konnte jedoch ebenfalls keine Temperaturherabsetzung beobachten.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVI. Bd. S. 427.

XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Tokio.

Ueber den wirksamen Bestandtheil der Adonis amurensis Reg. et Radd.

Von

Dr. med. Y. Inoko.

Bekanntlich hat Cervello[1]) 1882 in der Adonis vernalis L. ein Glykosid entdeckt, welches von ihm Adonidin genannt wurde. Dieser Körper gehört pharmakologisch zur Digitalingruppe und wird als Ersatzmittel für Digitalin, resp. Digitalis vielfach empfohlen. Später gelang es demselben Forscher, auch in der Adonis cupiana Guss. das Adonidin nachzuweisen. Es giebt in Japan eine einheimische Adonisart, Adonis amurensis Reg. et Radd. (japanisch: Fukudjusō). Ueber diese Pflanze haben jüngst Dr. Y. Tawara und M. Yamamoto eingehende chemische Untersuchungen angestellt und Beide entdeckten ein Glykosid, welches zwar dem Adonidin ähnlich, aber von ihm deutlich verschieden ist. Da sie ihre Ergebnisse an anderem Orte ausführlich berichten werden, so beschränke ich mich hier auf eine kurze Mittheilung von einigen chemischen Verhältnissen.[2])

Das Glykosid ist amorph, farblos, bitter, löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, fast unlöslich in Aether. Es ist stickstofffrei und hat folgende procentische Zusammensetzung:

C 60,81 Proc.
H 8,60 =
O 30,59 =

Durch Kochen mit verdünnten Säuren zerfällt es in Zucker und eine harzartige, in Aether lösliche Substanz. Mit concentrirter Schwefelsäure und Brom entsteht keine bemerkenswerthe Reaction.[3])

1) Ueber den wirksamen Bestandtheil der Adonis vernalis L. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XV. Bd. S. 235.

2) Nach mündlichem Bericht des Herrn Yamamoto.

3) Nach meiner eigenen Untersuchung.

Durch die Güte der Herren **Tawara** und **Yamamoto** erhielt ein Quantum dieses Körpers in chemisch vollkommen reinem stand und unterzog denselben einer pharmakologischen Prüfung. ɜselbe ergab, dass **das Glykosid zwar qualitativ dem lonidin völlig analog wirkt, aber quantitativ davon heblich abweicht.** Infolge dessen schlagen wir für diese Subnz den Namen „**Adonin**“ vor. Das harzartige Zersetzungspro- ɔt erwies sich pharmakologisch als unwirksam.[1])

Was nun die Wirkung des Adonin auf das **Froschherz** anbeft, so sind die einzelnen Symptome, wie Verstärkung der systolischen ntraction, Verlangsamung der Frequenz, Peristaltik und systolischer llstand, genau wie beim Digitalin, resp. Adonidin und bedürfen ner näheren Auseinandersetzung. Nur die Dosen, welche zum ıtolischen Stillstand führen, sind bemerkenswerth. Im Folgenden ɔe ich eine tabellarische Zusammenstellung der einzelnen Versuche, lche ich im Juni 1890 angestellt habe.

Froschart	Zimmertemperatur nach C.	Gabe des Adonin in mg	Herzcontractionen vor dem Versuch in 1 Min.	Zeit von der Injection bis zum Beginn der Peristaltik in Min.	Zeit von der Injection bis zum Eintritt d. Ventrikelstillstandes in Min.	Zeit von der Injection bis zum Eintritt des compl. Herzstillstandes in Min.	Bemerkungen
R. escul.	21°	1,4	73	53	—	—	Nach 1 Stunde kein Stillstand.
„	22°	1,4	75	—	—	—	Nach 1 Stunde weder Peristaltik noch Stillstand.
„	22°	2,1	72	33	—	—	Nach 1 Stunde kein Stillstand.
„	20,5°	2,1	56	—	—	—	Nach 1 Stunde weder Peristaltik noch Stillstand.
„	20,5°	2,1	61	57	—	—	Nach 1 Stunde kein Stillstand.
„	20°	2,1	69	36	—	—	dgl.
„	25°	2,8	88	21	51	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
„	20°	2,8	60	25	53	—	dgl.
„	20°	2,8	63	27	44	—	dgl.
„	20°	2,8	55	45	—	—	Nach 1 Stunde kein Stillstand.
„	22,5°	3,5	73	14	26	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
„	24°	3,5	75	15	24	49	
„	20,5°	3,5	52	18	37	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.

1) Es wurden bis 12 mg Fröschen subcutan beigebracht, ohne dass irgend ɜ Wirkung ersichtlich war.

Nummer	Froschart	Zimmertemperatur nach C.	Gabe des Adonin in mg	Herzcontractionen vor dem Versuch in 1 Min.	Zeit von der Injection bis zum Beginn der Peristaltik in Min.	Zeit von der Injection bis zum Eintritt des Ventrikelstillstandes in Min.	Zeit von der Injection bis zum Eintritt des compl. Herzstillstandes in Min.	Bemerkungen
14	R. escul	20,5°	3,5	66	—	—	—	Nach 1 Stunde kein Stillstand. Peristaltik undeutlich.
15	=	25°	4,2	74	9	15	43	
16	=	22,5°	4,2	76	11	31	53	
17	=	23°	4,2	77	14	35	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
18	=	22°	4,2	74	—	28	60	
19	=	22°	4,2	77	10	31	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
20	=	22°	5,0	68	7	18	36	
21	=	23°	5,0	72	9	30	45	
22	=	24°	5,0	89	5	18	34	
23	=	22°	5,6	70	5	35	49	
24	=	23°	5,6	75	6	19	39	
25	=	23°	7,0	69	4	18	32	
26	R. temp.	23°	0,5	77	17	—	—	Nach 1 Stunde kein Stillstand.
27	=	22°	1,0	82	13	—	—	dgl.
28	=	22°	2,0	76	7	19	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
29	=	24°	3,0	67	7	11	—	dgl.
30	=	23°	3,5	60	8	10	—	dgl.
31	=	23°	3,5	65	5	6	30	
32	=	24°	4,0	82	4	8	21	
33	=	24°	5,0	89	4	6	10	

Man sieht aus dieser Zusammenstellung, dass die minimale Gabe des Adonin zur Herbeiführung des systolischen Herzstillstandes bei Temporaria $3^1/_2$—4 mg, bei Esculenta etwas mehr (4—5 mg) beträgt. Controlversuche mit dem Merck'schen Adonidin ergaben, dass schon weniger als 0,2 mg genügte, um denselben Effect zu erzielen. Nach den Untersuchungen Cervello's wird dazu 0,15 mg erfordert. Demzufolge wirkt das Adonin über 20mal schwächer, als das Adonidin.

Die muskellähmende Wirkung, die den Stoffen der Digitalingruppe eigenthümlich ist, tritt auch beim Adonin, allerdings erst nach grösseren Dosen, unverkennbar zu Tage.

In Bezug auf das Verhalten des Blutdrucks kann man Folgendes angeben:

Am Kaninchen wird der Blutdruck nach 30—50 mg pro Kilo Körpergewicht bei intravenöser Injection auffallend erhöht. Bei geringeren Gaben findet man zwar den Herzschlag verstärkt und leicht

verlangsamt, der Blutdruck aber steigt nur unbedeutend oder gar nicht. Wir lassen als Belege folgende Protokolle folgen:

1. Kaninchen von 1990 g. Linke Carotis in Verbindung mit dem Manometer des Kymographions. Gabe des eingespritzten Adonin = 60,5 mg.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
10 h 56 m	75	44	
10 h 58 m	81	44	
10 h 59 m	—	—	1. Injection von 7 mg Adonin in die Jugularvene.
11 h — m	90	44	
11 h 1 m	95	43	
11 h 2 m	80	44	
11 h 3 m	81	42	
11 h 4 m	84	40	
11 h 5 m	—	—	2. Injection von 7 mg Adonin.
11 h 7 m	87	40½	
11 h 8 m	84	42	
11 h 11 m	80	40½	
11 h 12 m	—	—	3. Injection von 10 mg Adonin.
11 h 13 m	88	44	
11 h 14 m	82	44	
11 h 16 m	—	—	4. Injection von 10 mg Adonin.
11 h 19 m	81	38	
11 h 21 m	80	—	5. Injection von 9 mg Adonin.
11 h 22 m	—	—	Thrombose in der Canüle der Carotis.
11 h 48 m	82	38	
11 h 50 m	96	40	
11 h 52 m	88	38	
11 h 54 m	105	38½	
11 h 55 m	116	36	
11 h 57 m	106	39	
11 h 58 m	80	38½	
12 h 1 m	—	—	6. Injection von 10 mg Adonin.
12 h 2 m	86	37½	
12 h 3 m	94	36½	
12 h 6 m	94	31	
12 h 7 m	102	34	
12 h 10 m	91	38	
12 h 11 m	95	36	
12 h 13 m	84	36	
12 h 16 m	—	—	7. Injection von 7,5 mg Adonin.
12 h 17 m	106	—	Puls unregelmässig, nicht zählbar.
12 h 19 m	—	—	Der Blutdruck steigt so hoch, dass die Feder am Schwimmer des Manometers über die Registrirtrommel hervorragt.
12 h 20 m	144	42	Puls wieder regelmässig.
12 h 25 m	123	37½	
12 h 27 m	128	—	Puls unregelmässig, nicht zählbar.
12 h 29 m	115	—	dgl.
12 h 30 m	24	—	Der Blutdruck sinkt rasch herab, nach 2 Minuten auf die Abscissenlinie. Herzstillstand.

2. Kaninchen von 1650 g. Linke Carotis mit dem Manometer ve bunden. Narkose durch Urethan (2 g). Gabe des Adonin = 84 mg.

Datum	Blutdruck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
3 h 5 m	90	56	
3 h 8 m	90	56	
3 h 10 m	93	56	1. Injection von 15 mg Adonin in die Jugularve
3 h 11 m	95	53	
3 h 12 m	98	51	
3 h 14 m	97	50	
3 h 15 m	96	49	
3 h 16 m	95	50	2. Injection von 15 mg Adonin.
3 h 17 m	95	48	
3 h 18 m	96	48	
3 h 20 m	94	47½	
3 h 22 m	91	47½	
3 h 25 m	88	48	
3 h 26 m	90	49	
3 h 27 m	94	48	3. Injection von 12 mg Adonin.
3 h 29 m	98	49	
3 h 30 m	100	49	
3 h 31 m	102	52	
3 h 32 m	103	52½	
3 h 35 m	99	53½	
3 h 36 m	100	48	4. Injection von 8 mg Adonin.
3 h 37 m	104	51½	
3 h 38 m	104	52½	
3 h 40 m	98	52	
3 h 42 m	90	49	
3 h 43 m	88	50	
3 h 45 m	90	54	
3 h 47 m	86	54	5. Injection von 6 mg Adonin.
3 h 50 m	84	55½	
3 h 54 m	83	—	Puls klein, nicht zählbar.
3 h 56 m	80	—	dgl.
3 h 58 m	79	—	dgl.
4 h 1 m	78	—	dgl.
4 h 4 m	76	—	dgl.
4 h 9 m	78	—	dgl.
4 h 14 m	74	—	dgl.
4 h 17 m	80	40	6. Injection von 20 mg Adonin. Puls kräftig, ab nicht regelmässig.
4 h 19 m	54	41	Puls unregelmässig.
4 h 20 m	63	—	Puls nicht zählbar.
4 h 21 m	68	40½	Puls unregelmässig.
4 h 22 m	71	45	dgl.
4 h 24 m	76	46½	Puls wieder regelmässig.
4 h 25 m	80	40	
4 h 26 m	82	48	
4 h 27 m	78	44	7. Injection von 4 mg Adonin.
4 h 29 m	77	44	
4 h 31 m	82	49	
4 h 32 m	88	50	8. Injection von 4 mg Adonin.
4 h 33 m	93	47	
4 h 34 m	101	49	
4 h 35 m	109	47½	

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 36 m	124	43	
4 h 37 m	141	42	
4 h 38 m	**150**	42½	
4 h 39 m	144	43½	
4 h 40 m	130	42	
4 h 42 m	114	45	Puls aussetzend.
4 h 49 m	89	—	Puls klein, nicht zählbar. Der Blutdruck fällt dann schnell auf die Abscisse.

Vergleichende Untersuchungen mit dem Merck'schen Adonidin führten zu dem Resultat, dass Dosen unter 2 mg pro Kilo Körpergewicht bereits im Stande waren, eine mächtige Blutdruckerhöhung zu bewirken.[1])

1. Kaninchen von 2400 g. Linke Carotis mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung. Gabe des Adonidin Merck's = 4 mg.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
1 h 19 m	94	46	
1 h 20 m	90	47½	
1 h 21 m	102	42½	1. Injection von 0,4 mg Adonidin in die Jugularvene.
1 h 22 m	102	40½	2. Injection von 0,3 mg Adonidin.
1 h 23 m	104	41	
1 h 24 m	103	36½	3. Injection von 0,4 mg Adonidin.
1 h 25 m	107	37	
1 h 26 m	110	34	4. Injection von 0,4 mg Adonidin.
1 h 28 m	107	37½	
1 h 29 m	160	—	5. Injection von 0,5 mg Adonidin.
1 h 30 m	**170**	28	Puls unregelmässig.
1 h 31 m	143	—	Puls klein, nicht zählbar.
1 h 32 m	132	—	dgl.
1 h 33 m	110	—	dgl.
1 h 34 m	90	—	dgl.
1 h 36 m	100	—	6. Injection von 0,4 mg Adonidin. Puls klein, nicht zählbar.
1 h 38 m	93	—	Puls klein, nicht zählbar.
1 h 40 m	97	—	dgl.
1 h 50 m	85	43	Puls wieder regelmässig.
2 h — m	90	40	
2 h 4 m	—	—	7. Injection von 0,8 mg Adonidin.
2 h 5 m	106	43	
2 h 6 m	113	45	
2 h 7 m	120	42½	
2 h 9 m	127	38	
2 h 10 m	120	38	
2 h 11 m	147	—	8. Inject. von 0,8 mg Adonidin. Puls unregelmässig.
2 h 12 m	102	—	Pulsschläge klein, nicht zählbar.
2 h 13 m	47	—	dgl.
2 h 14 m	—	—	Der Blutdruck fällt auf die Nulllinie. Herzstillstand.

1) Vgl. auch Cervello, l. c. S. 243.

2. Kaninchen von 2150 g. Rechte Carotis mit dem Manometer Verbindung. Narkose durch Urethan (2 g). Gabe des Adonidin Me = 3,9 mg.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
11 h 55 m	73	48½	
11 h 56 m	72	48	
11 h 57 m	78	47½	1. Injection von 0,65 mg Adonin in die Jugularv
11 h 59 m	80	48	
12 h — m	74	48	
12 h 1 m	79	48	2. Injection von 0,65 mg Adonidin.
12 h 3 m	73	48	
12 h 4 m	72	43½	3. Injection von 0,65 mg Adonidin.
12 h 5 m	76	46	
12 h 6 m	62	47	
12 h 7 m	42	46	
12 h 8 m	40	—	4. Inject. von 0,65 mg Adonidin. Puls nicht zähl
12 h 10 m	70	—	Puls nicht zählbar.
12 h 11 m	86	—	dgl.
12 h 12 m	92	-	dgl.
12 h 13 m	84	40	
12 h 14 m	68	43½	
12 h 16 m	35	44	
12 h 17 m	33	47½	5. Injection von 0,65 mg Adonidin.
12 h 18 m	47	48	
12 h 20 m	52	45	
12 h 21 m	63	44	
12 h 23 m	86	—	Puls nicht zählbar.
12 h 25 m	96	38	
12 h 26 m	110	40½	
12 h 27 m	126	43	
12 h 28 m	144	42	
12 h 29 m	140	31½	
12 h 30 m	123	42	
12 h 31 m	115	45	
12 h 32 m	96	39	
12 h 33 m	71	—	6. Injection von 0,65 mg Adonidin.
12 h 34 m	46	—	Puls nicht zählbar.
12 h 35 m	58	—	dgl.
12 h 36 m	80	—	dgl.
12 h 37 m	90	—	dgl.
12 h 38 m	99	—	dgl.
12 h 39 m	104	—	dgl.
12 h 41 m	112	—	dgl.
12 h 43 m	120	—	dgl.
12 h 45 m	114	—	dgl.
12 h 48 m	92	—	dgl.
12 h 50 m	60	46	
12 h 53 m	52	46	Der Blutdruck fällt rasch herab und nach eini Minuten tritt Herzstillstand ein.

Es erhellt aus diesen Versuchen, dass das Adonin auch a das Säugethier viel schwächer wirkt, wie das Adonidi

Ebenso scheint der gesunde Mensch ziemlich hohe Dosen v Adonin zu ertragen. Ich habe an mir selbst einige Versuche a

gestellt: einmal habe ich 30 mg per os in refracta dosi binnen 24 Stunden genommen, ein anderes Mal dieselbe Menge pro dosi. Beide Male vermisste ich irgend welche nennenswerthe Veränderung sowohl des Pulses, als auch des Allgemeinbefindens. Ich konnte jedoch leider nicht zu noch höheren Dosen greifen, daran war ich aus Mangel an Material verhindert.

Das Extract der Adonis amurensis wirkt ganz analog wie das reine Adonin. In dieser Hinsicht habe ich an mir zwei Experimente gemacht.

1. Ein heisser Aufguss von 4 g Wurzel in 100 g Wasser wurde innerhalb 6 Stunden getrunken. Der Puls ging darnach nur um einige Schläge herab, ohne sonst in eigenthümlicher Weise verändert zu werden.

2. Dagegen brachte ein Infus von 6,0 : 100,0, binnen 4 Stunden genommen, charakteristische Symptome hervor. Es war 4 Uhr Abends, als ich den letzten Theil der Lösung austrank. Da war mein Puls, der sonst 71 in 1 Minute zählte, bereits auf 64 gesunken. Er ging immer mehr herab, zugleich voller werdend, und Nachts um 12 Uhr betrug seine Frequenz 52 Schläge. Das Allgemeinbefinden war nicht gestört. Am anderen Morgen fühlte ich Uebelkeit und erbrach 2 mal. Der Appetit schwand und allgemeine Müdigkeit trat ein. Der Puls wurde etwas frequenter (70—80), zugleich schwächer und zählte am Abend, zu welcher Zeit ich noch einige Male erbrach, 80—90 Schläge, war ziemlich klein und unregelmässig. Am 3. Tag Puls 60—65, unregelmässig, intermittirend je 2—3 Schläge, aber sonst in voller Spannung. Ich bekam wieder Appetit. Erst am 4. Tag wurde der Puls normal.

Einige therapeutische Versuche, die ich bis jetzt gemacht habe, scheinen für die praktische Anwendbarkeit der Pflanze zu sprechen. Ich erlaube mir als Beleg eine Krankengeschichte in aller Kürze mitzutheilen.

K. Nakakita, ein 27jähr. Mann. Kakke (Beri-Beri).

Anamnese. Seit Ende 1889 Symptome der Kakke, Sensibilitäts- und Motilitätsstörung und Oedem.

Status praesens (15. September 1890). Kräftiger Körperbau. Allgemeines Anasarka. Lungen normal. Herz dilatirt: die Dämpfung beginnt am unteren Rand der 2. Rippe, reicht rechts bis zur Mitte des Sternum, links 2 cm über die Mamillarlinie, Spitzenstoss im 6. Intercostalraum. Herztöne rein. Am Abdomen nichts Besonderes. Patellarsehnenreflex total verschwunden. Puls 108, regelmässig, aber ziemlich klein. Urin normal, Tagesmenge 1200 ccm.

Verordnung: Inf. rad. Adon. amur. (6,0) 100 (Tagesdose).

Verlauf. 16. September Morgens einmal Erbrechen. Allgemeine Müdigkeit. Puls 52, aussetzend alle 5—6 Schläge, Urinmenge vermindert, 850 ccm pro die. — 17. September. Puls 40, voll, aber unregelmässig. Appetit schlecht, einmal Erbrechen. — 18. September. Puls 42, voll. Urinmenge vermehrt, 1380 ccm. — 19. September. Urinmenge 1410 ccm. — 20. September. Appetit wieder besser. Oedem mindert sich zusehends. Puls 40, regelmässig, voll. Urinmenge 1380 ccm. — 21. September. Urinmenge 1610 ccm. — 22. September. Puls 64, ganz kräftig. Allgemeinbefinden bessert sich. Urinmenge 1820 ccm. — 23. September. Urinmenge 1710 ccm. — 24. September. Puls 50. Oedem der Beine bedeutend abgenommen. Urinmenge 1820 ccm. — 25. September. Urinmenge 1650 ccm. — 26. September. Urinmenge 2010 ccm. — 27. September. Puls 50, kräftig. Nur noch wenig Oedem zu sehen. — Im weiteren Verlauf nahm der Puls allmählich wieder zu.

Fassen wir die Resultate zusammen, so ist der wirksame Bestandtheil der Adonis amurensis nicht das Adonidin, sondern das Adonin und dürfte wohl dieser Körper oder die Pflanze therapeutisch verwerthet werden.

Tokio, im December 1890.

XXIV.

Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dünndarm.

Von

A. Macfadyen, M. Nencki und N. Sieber.

(Hierzu Tafel IV u. V.)

Wir besitzen ziemlich zahlreiche Analysen der Galle, des pancreatischen und des Darm-Saftes. Vom letzteren, abgesehen von den ...eren von Frerichs, Zander u. A., auch mehrere neueren Datums, ...chdem Vella das ältere Thiry'sche Verfahren zur Anlegung der ...armfistel verbessert hat. Es fehlt auch nicht an zahlreichen Ver...chen in vitro über die Einwirkung dieser Säfte auf die Nahrungs...offe. Wie aber in vivo diese Processe sich abspielen, sind seit der ...r die damalige Zeit ausgezeichneten Arbeit von Tiedemann und ...melin[1]) bis jetzt nur wenige und unvollständige Beobachtungen ...rhanden, welche meistens an Thieren, zum Theil aber auch an ...enschen mit Darmfistel gemacht wurden. Durch die Freundlichkeit ...n Prof. Kocher kamen wir in die glückliche Lage, die chemischen ...orgänge im menschlichen Dünndarm längere Zeit hindurch unter...chen zu können. Auf der chirurgischen Universitätsklinik in Bern ...urde im Mai 1890 eine Frau wegen eingeklemmter Hernie operirt, ...obei wegen Gangrän des eingeklemmten Darmstückes und hoch...adiger Entzündung das gangränöse Darmstück entfernt und ein Anus ...aeternaturalis angelegt werden musste. Das eingeklemmte und excidirte Darmstück war gerade das in das Coecum einmündende Ende ...s Ileum. Aus der Fistelöffnung floss der Speisebrei, nachdem er ...r Einwirkung der ganzen Dünndarmschleimhaut unterworfen war, ...att in den Dickdarm, nach aussen. Es bot sich daher unseres Wissens ...m ersten Male beim Menschen die Gelegenheit, die Vorgänge im ...nzen Dünndarm zu studiren; denn bei den früheren in der Literatur

1) Die Verdauung nach Versuchen. Leipzig u. Heidelberg 1828.

verzeichneten Fällen von Dünndarmfistel war man nie sicher, an welcher Stelle desselben sie war und in welchem Grade und Umfange der Speisebrei in dem unterhalb der Fistel liegenden Darmtheile verändert worden war. Es ist klar, dass die exacte Kenntniss der Verdauungsvorgänge am besten am Lebenden ermittelt werden kann; nicht minder auch, dass es von hoher Wichtigkeit ist, die Veränderungen der Nahrungsstoffe in den einzelnen, anatomisch verschiedenen Abschnitten des Verdauungsschlauches gesondert zu untersuchen. Es müssen dadurch Gesichtspunkte gewonnen werden, welche auch für die Therapie der Darmerkrankungen maassgebend sein können. Diese Erwägung war es, die uns bei der nachfolgend zu beschreibenden Untersuchung leitete. Wir benutzen hierbei die Gelegenheit, Herrn Prof. Kocher, der uns zuerst auf diesen Fall aufmerksam machte, sowie dem I. Assistenten der chirurgischen Klinik, Herrn Dr. Lanz, für die liebenswürdige Unterstützung und die möglichste Berücksichtigung unserer Wünsche bezüglich der Patientin aufrichtig zu danken. Wir waren ferner in der angenehmen Lage, auch finanziell bei diesen Untersuchungen aus dem „Elisabeth Thompson Science Fund in Boston“ unterstützt zu werden und benutzen gern diese Gelegenheit, dem Board of Trustees dieser schönen Stiftung unseren besten Dank auszusprechen.

Magdalene Spycher, eine kleine magere, 62 Jahre alte und nur 40 Kilo schwere Bauernfrau von Könitz bei Bern wurde wegen eingeklemmten Bruches am 16. Mai 1890 in die chirurgische Klinik aufgenommen und am gleichen Tage von Dr. Tavel operirt. Schon das Unterhautzellgewebe war zum Theil nekrotisch, der Bruchsack völlig nekrotisch, ebenso der in demselben befindliche Netzklumpen, die vorliegende Darmschlinge gangränös. Es fand sich eine längliche Perforation im Darm und es stellte sich heraus, dass die vorliegenden Schlingen Coecum und Ileum waren. Das Zusammennähen vom Dünndarm mit dem Dickdarm bei den schon bestehenden hochgradig entzündlichen Erscheinungen wäre enschieden gefährlich gewesen; darum wurde das Gangränöse einfach entfernt und ein Anus praeternaturalis angelegt. Das excidirte Dünndarmstück war 10 cm lang, das Stück aus dem Coecum etwa 3 cm. Die Wunde verheilte rasch, schon am nächsten Tage erfreute sich die Patientin des besten Wohlbefindens, kein Zeichen von Peritonitis. Temperatur andauernd normal, reichlicher Abgang von breiigem Koth aus der Ileumfistel. 3 Tage später, am 19. Mai, Abgang von hartem Stuhl per anum. Aus dem Ileum entleert sich reichlich diarrhoeischer Stuhl, weshalb Opiumtinctur verabreicht wurde. Patientin hat guten Appetit und befindet sich wohl. Am 4. Juni erhält sie wegen diarrhoeischer Entleerungen aus dem Ileum Decoctum Ratanhiae, worauf die Massen consistenter werden. Vom 5. Juni ab erhält die Patientin eine abgewogene, von ihr selbst gewählte Kost, aus folgender täglicher Ration bestehend:

Brod	260 g	
Fleisch . . .	100 g	
Griesbrei . .	200 g	
Pepton . . .	20 g	(Kemmerich)
Zucker . . .	60 g	
Milch	100 g	
Bouillon . . .	1050 g	
2 Eier		

Auf die einzelnen Mahlzeiten vertheilt sich die Ration wie folgt:

Morgens 7 Uhr: 350 g Kaffeeaufguss mit 50 g Milch + 1 Milchbrod (85 g) + 10 g Zucker.

Morgens 10 Uhr: 350 g Bouillon, 1 Ei und 1/2 Milchbrod.

Mittags 12 Uhr: 350 g Bouillon, 10 g Pepton, 100 g gehacktes Fleisch, 1/2 Milchbrod, 200 g Griesbrei mit 10 g Zucker.

3 Uhr: 350 g Theeaufguss mit 50 g Milch, 10 g Zucker, 1/2 Milchbrod.

Abends 6 Uhr: 350 g Bouillon, 10 g Pepton, 1 Ei und 1/2 Milchbrod.

Als Getränk im Tage erhält sie 200 g Wein, 200 g Wasser und 20 g Zucker. Für die Nacht 150 g Grog mit 10 g Zucker.

In die Fistelöffnung wurde ein kurzes Schlauchstück, das täglich mit Wasser ausgespült und gereinigt wurde, eingeschoben, der herausfliessende Darminhalt in einer Flasche gesammelt und uns zur Untersuchung zugestellt. Ebenso wurde die 24stündige Harnmenge täglich untersucht und darin der Harnstoff nach der Hüfner'schen Methode bestimmt. Wir hatten so Gelegenheit, den Dünndarminhalt zu sammeln und nach verschiedenen Richtungen zu untersuchen. Wir beschreiben zunächst dessen äussere Eigenschaften und gehen dann zur Bestimmung seiner einzelnen Bestandtheile über.

Was zunächst die Menge der aus dem Ileum in das Coecum übergehenden Massen betrifft, so ist dieselbe von der Consistenz derselben abhängig. Bei der obigen, vorwiegend animalischen Nahrung waren die Massen dünnbreiig, durchschnittlich aus 5 Proc. festem Rückstand und 95 Proc. Wasser bestehend. Sie hatten das Aussehen von diarrhoeischen Stuhlgängen, und es wurden auch wiederholt von den Aerzten obstipirende Mittel verordnet. Bei wiederholten Versuchen, wo der Patientin vegetabilische Nahrung — Erbsenmuss — gegeben wurde, wurde der Darminhalt sogleich consistenter, mit einem durchschnittlichen Gehalt von 10 Proc. festem Rückstand. Bei möglichst sorgfältiger Sammlung alles aus der Fistel ausfliessenden Inhalts war die Menge desselben bei dünnbreiigen Stühlen im Maximum 550 g mit 4,9 Proc. festem Rückstand. Bei dickflüssiger Entleerung mit 11,23 Proc. festem Rückstand war die 24stündige Menge 232 g.

Der Abfluss des Speisebreies nach dem Dickdarm ist ein stetiger, nur sinkt er in den Nachtstunden auf das Minimum, wohl deshalb,

weil die Patientin, die am Tage 5 mal Nahrung zu sich nahm, in der Nacht nichts, ausser Grog, genoss. Die Entleerungen geschahen, ohne dass die Patientin etwas davon merkte. Um zu erfahren, wann die genossene Nahrung in den Dickdarm übertritt und wie lange der Speisebrei im Dünndarm verweilt, erhielt die Frau in einem Versuch grüne gekochte, jedoch nicht zerdrückte Erbsen, von denen wir sahen, dass sie unverändert aus der Fistel herausflossen. Als ein anderes Erkennungszeichen benutzten wir das Salol, resp. die daraus im Darm abgespaltene Salicylsäure.

Am 10. Juli erhielt die Patientin Mittags 12 Uhr statt des Griesbreies 200 g grüne Erbsen, Abends 5½ Uhr entleerten sich die ersten Erbsen unverdaut aus dem Schlauche und die letzten Erbsen zeigten sich am nächsten Tage noch um 11 Uhr. Diese Erbsenverabreichung wurde sistirt, weil die Patientin behauptet, sie habe seit dem Genuss dieser Erbsen keinen Appetit mehr.

Am 28. Juli erhielt die Frau bei ihrer gewöhnlichen Kost Morgens ½10 Uhr auf einmal 2 g Salol. Der bis um 12¼ Uhr aus der Fistel entleerte Darminhalt — 30 g — wurde filtrirt. Das Filtrat, mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuert, mit Aether ausgeschüttelt und nach Verdunsten des ätherischen Auszugs der Rückstand mit einigen Tropfen Wasser und einem Tropfen Eisenchlorid versetzt. Die Reaction auf Salicylsäure fiel negativ aus.

Der Darminhalt von 12¼—1¼ Uhr — 62 g —, auf gleiche Weise behandelt, gab mit Eisenchlorid deutlich violette Färbung. Den grössten Gehalt an Salicylsäure zeigte der zwischen 1¼—3¼ Uhr entleerte Speisebrei — 33 g. Es wurden hier aus dem Aetherextract einige Milligramm krystallisirter Salicylsäure gewonnen. Wir haben in dieser Portion den Säuregrad bestimmt, denselben jedoch wie normal gefunden. Auf Essigsäure bezogen war er = 0,0924 Proc. Von da ab verminderte sich die Salicylsäureausscheidung. Die letzte deutliche Reaction zeigte der zwischen 12½—2½ Uhr in der Nacht entleerte Inhalt. In der zwischen 2½—4½ Uhr (17 g) erhaltenen Portion war keine Salicylsäure mehr nachweisbar.

Wir haben viel später, nämlich am 15. und 16. October, einen ähnlichen Versuch angestellt. Um zunächst eine Vorstellung über die stündliche Entleerung in das Coecum zu erhalten, wurde der Darminhalt alle 2 Stunden in gewogene Gläser aufgefangen. Am 16. October werden der Frau um 7 Uhr Morgens neben Kaffee und Milchbrod 125 g grüne Erbsen gegeben und um 9 Uhr, also 2 Stunden darauf, erhält sie 2 g Salol. Folgende Tabelle zeigt das Gewicht des alle 2 Stunden gesammelten Darminhalts.

	7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	24stündige Menge
15. October	117 g	49	9	49	118	27	64	27	18	10	12	15	= 515 g
16. "	nichts	62	42	55	56	89	40	14	7	21	2	2	= 390 g

An diesen beiden Tagen war der Darminhalt dünnbreiig. Die ersten Erbsen wurden um 9¼ Uhr, also nach 2¼ Stunden, entleert. Bis 3 Uhr Nachmittags anhaltende Entleerung von Erbsen, dann fehlen sie und erscheinen zwischen 7—9 Uhr Abends wieder, von da ab nichts mehr bemerkbar. Auf die Eingabe von Salol um 9 Uhr Morgens tritt die Salicylsäurereaction in dem zwischen 11 und 1 Uhr entleerten Darminhalt auf. Die letzten Spuren treten auf in der zwischen 5—7 Uhr Abends aufgefangenen Portion. Auf Grund der beiden Versuche mit Salol würde der Speisebrei frühestens 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme in den Dickdarm gelangen. Die Versuche mit grünen Erbsen zeigten keine so grosse Uebereinstimmung. Im ersten Versuch zeigen sich die ersten grünen Erbsen nach 5¼, im zweiten schon nach 2¼ Stunden. Im ersten Versuch mit Salol dauert die Entleerung etwa 14 Stunden, im zweiten nur circa 9 Stunden. Im ersten Versuch gingen die letzten Erbsen nach 23 Stunden durch die Fistel ab, im zweiten schon nach 14 Stunden. Die Ursache hiervon liegt in erster Linie in der Consistenz des Speisebreis, resp. der Resorption im Dünndarm. Je kürzer der Darminhalt im Darm verweilt, um so wasserreicher ist er. In den beiden im Juli ausgeführten Versuchen war der Darminhalt dicklich, an den ersten Erbsentagen mit 9,3 Proc. festem Rückstand. Der feste Rückstand am 15. October betrug nur 4,8 Proc.

Der bei der oben angegebenen, vorwiegend aus Eiweiss bestehenden Ernährung aus der Fistel ausfliessende Inhalt, war durch Bilirubin gelb bis gelbbraun gefärbt, in der Regel fast geruchlos, von etwas brenzlichem und an flüchtige Fettsäuren, seltener schwach fauligem, an Indol erinnerndem Geruch; meistens dünnflüssig, doch auch dicklich, bis zu Salbenconsistenz. In letzterem Fall mit einem Gehalt an festem Rückstand von durchschnittlich 10 Proc. Auf Taf. IV, Fig. 1 geben wir das mikroskopische Bild des Darminhalts nach vorwiegender Eiweissernährung, wobei man unschwer viele quergestreifte, durch Gallenfarbstoff gelb gefärbte Muskelfasern, Detritusmassen, Pigmentkörner, sodann amorphe Eiweiss-, Mucin- und Gallensäureflocken, Pflanzenfasern und zahlreiche Bacterien erkennt. Fig. 2 zeigt den Darminhalt, nachdem die Patientin vorwiegend stärkehaltige Nahrung in Form von Erbsenmuss bekommen hat. Das Präparat ist mit Jod behandelt. Hier überwiegen die Stärkekörner und in den meisten ist

die Stärke in das durch Jod roth gefärbte Amylodextrin umgewandelt. Auch hier sind die Spaltpilze zahlreich vertreten.

Die Reaction des in das Coecum gelangenden Speisebreies war normalerweise sauer. Wir haben den aus der Fistel herausfliessenden Darminhalt während 6 Monaten, von Mitte Mai bis Mitte November, untersucht, während der Monate Juni und Juli täglich auf seine Reaction geprüft und denselben nur einmal nach Ernährung mit Erbsenmuss neutral reagirend gefunden. Oefters wurde der Säuregrad im filtrirten Darminhalt durch Titration mit Normalalkali bestimmt, wobei als Indicator Lackmus oder Cyanin angewendet wurden. Der durchschnittliche Säuregrad auf Essigsäure bezogen war 1 pro mille. Wir kommen später noch einmal hierauf zurück.

Der von den morphotischen und ungelösten Bestandtheilen filtrirte Darminhalt enthielt in Lösung in der Hitze coagulirendes Eiweiss, Mucin, Peptone, die Umwandlungsproducte der Stärke, wie Dextrin und Zucker, ferner die inactive Gährungsmilchsäure und die optisch active Paramilchsäure, geringe Mengen flüchtiger Fettsäuren, hauptsächlich Essigsäure, Gallensäuren und Bilirubin. An der Luft färbt sich der Darminhalt grün infolge der Umwandlung des Bilirubins zu Biliverdin. War der Säuregrad im Filtrat erheblich höher als 1 pro mille — 1,5—2,0 pro mille, so erzeugte Essigsäurezusatz keine Fällung oder höchstens schwache Trübung; bei geringerem Säuregrad fällt Essigsäure flockiges Mucin. Wegen des Säuregehalts gerinnt auch das Eiweiss im Filtrat einfach beim Kochen; bei stärkerem Säuregehalt musste das Filtrat erst durch Alkali abgestumpft werden, um das Eiweiss durch Erhitzen ausfällen zu können. Folgender Auszug aus unserem Protokollbuch giebt eine annähernde Vorstellung über den Procentgehalt des Darminhalts an gelöstem Eiweiss, Zucker und Säure:

Darminhalt vom 16. Juni, dickflüssig, das Filtrat enthält Eiweiss, Mucin, Zucker. Beim Erhitzen coagulirt das Eiweiss. Säuregrad auf Essigsäure bezogen 0,116 Proc.

Darminhalt vom 24. Juni. Vom Spital erhaltene Menge 290 g; dickflüssig, Reaction sauer. Säuregrad auf Essigsäure berechnet 0,194 Proc. Der Zuckergehalt hier wie an nachfolgenden Tagen mit Fehling'scher Lösung bestimmt war = 1,47 Proc.

Darminhalt vom 25. Juni, dünnflüssig, Reaction sauer, Säuregehalt 0,171 Proc., Zucker 0,31 Proc., in der Hitze gerinnendes Eiweiss 0,698 Proc.

Darminhalt vom 29. Juni, dünnflüssig, Geruch nach flüchtigen Fettsäuren, stark saure Reaction, enthält mikroskopisch sehr viel Muskelfasern, schon mit blossem Auge als gallig gefärbte Klumpen sichtbar. Die Bacterien unbeweglich, wohl infolge der Säure. Zucker 4,75 Proc., Säure 0,207 Proc. Der filtrirte Darminhalt giebt mit Essigsäure keine Trübung

durch Mucin. Aus dem Filtrate fällt das Eiweiss beim Erhitzen erst nach Abstumpfen der Säure mit Ammoniak.

Darminhalt vom 30. Juni. Consistenz fester, Geruch nach Fettsäuren, Säuregrad = 0,091 Proc.

Darminhalt vom 1. Juli. Erhaltene Menge 316 g, Geruch nach Fettsäuren, dünnflüssig, Säuregrad = 0,114 Proc.

Darminhalt vom 2. Juli. Säuregrad = 0,154 Proc., Eiweissgehalt = 0,45 Proc.

Darminhalt vom 3. Juli. Erhaltene Menge = 323 g, Säuregrad = 0,122 Proc., Eiweissgehalt = 0,814 Proc., Zucker = 1,53 Proc.

Darminhalt vom 4. Juli. Erhaltene Menge = 228 g. Etwas dickflüssiger, Geruch nach flüchtigen Fettsäuren. Säuregrad auf Essigsäure bezogen = 0,041 Proc., Zuckergehalt 1,29 Proc. Ein Theil des Darminhalts wird zu Trockengewicht- und Stickstoffbestimmung verwendet.

2,3586 g im Platinschiffchen bis zu constantem Gewicht bei 110° getrocknet hinterliessen 0,1935 g festen Rückstand = 8,2 Proc. und 0,1935 g der Trockensubstanz gaben 9,8 ccm N-Gas bei 22° Temp. und 713 mm Bst. = 5,39 Proc. N auf Trockensubstanz und 0,44 Proc. N auf frischen Darminhalt bezogen.

Darminhalt vom 7. Juli, dünnflüssig, schwach sauer, fast geruchlos, starke Peptonreaction. Zuckergehalt = 1,58 Proc. Trockengewicht- und Stickstoffbestimmung ergab folgende Zahlen: 2,9276 g hinterliessen bei 110° getrocknet 0,1937 g Trockensubstanz = 6,52 Proc., woraus bei der Verbrennung 12,4 ccm N-Gas bei 21° Temp. und 707 mm Bst. erhalten wurden. Gefundener Stickstoff auf Trockensubstanz 6,78 Proc. und auf feuchte Substanz bezogen 0,44 Proc.

Vom 10.—18. Juli erhält die Patientin zu ihrer Mittagsmahlzeit statt Griesbrei gekochte Erbsen, und zwar, nachdem dieselbe am 1. Tage sich darüber beschwerte, dass ihr die grünen Erbsen nicht schmecken und sie den Appetit verliere, wurden sie ihr mit ihrer Zustimmung als Muss, täglich 140 g, verabreicht.

Darminhalt vom 10. Juli. Es werden von der Abtheilung 2 Portionen hinaufgeschickt: 120 g eines wie früher nach Griesbrei und Fleisch dünnflüssigen Inhalts, sauer, mit 1,8 Proc. Zucker, und 83 g feste, sauer reagirende, mit aufgequollenen Erbsen durchsetzte Masse, welche um 5½ Uhr Nachmittags entleert wurde, nachdem die Patientin Mittags 12 Uhr grüne Erbsen gegessen hat.

Darminhalt vom 11. Juli. Dickliche, sauer reagirende Massen. Mikroskopisch zahlreiche, mit Stärkekörner gefüllte Zellen und spärliche Muskelfasern. Ausser diesen dicklichen Massen ist auch dünnflüssiger Inhalt vorhanden. Der Speisebrei wird mit Wasser angerührt und filtrirt. Im Filtrat Zucker und Eiweiss vorhanden, mit Essigsäure keine Trübung.

Darminhalt vom 12. Juli. Die Massen dünnflüssiger, viele stärkehaltige Zellen. Säuregrad auf Essigsäure bezogen 0,163 Proc.

Darminhalt vom 13. Juli. Saure Reaction, etwas fauliger Geruch, im Filtrat 0,95 Proc. Zucker.

Darminhalt vom 14. Juli. Dicklich, sauer, schwach fauliger Geruch. Ein Theil davon wird getrocknet und zur Elementaranalyse verwendet. 3,3624 g im Platinschiffchen bis zu constantem Gewicht ge-

trocknet, hinterliessen 0,2982 g Trockenrückstand = 8,87 Proc. und gaben bei der Stickstoffbestimmung 12,6 ccm N-Gas bei 22° Temp. und 713 mm Bst. = 4,49 Proc. N auf trockene und 0,398 N auf feuchte Substanz bezogen.

3,4518 g feuchte = 0,3062 g trockene Substanz im Sauerstoffstrome mit CuO verbrannt gaben 0,4987 g CO_2 und 0,167 g H_2O = 44,41 Proc. C und 6,05 Proc. H.

Der Rest dieses Darminhalts, sowie der vom 14., 15. und 16. Juli wurden eingetrocknet und zur Aschebestimmung verwendet.

Darminhalt vom 18. Juli. Dicklich, saure Reaction, enthält viel Muskelfasern. Es ist der erste wieder, nachdem die Patientin kein Erbsenmuss mehr erhält.

Darminhalt vom 19. Juli. Dicklich, enthält viele Muskelfasern. Filtrat sauer, enthält nur Spuren von Zucker und Eiweiss. Das letztere gerinnt erst nach Neutralisation mit Ammoniak. Essigsäure erzeugt im Filtrat keine Trübung.

Darminhalt vom 23. Juli. Dicklich, sauer, enthält 0,47 Proc. Zucker. Es werden darin der feste Rückstand und der Gehalt an in Aether löslichen Stoffen bestimmt. 2,453 g hinterliessen nach dem Trocknen 0,2754 g festen Rückstand = 11,23 Proc. Ferner 5,1505 g feuchter Substanz = 0,5785 g trockener enthielten 0,047 g = 8,12 Proc. der Trockensubstanz in Aether lösliche Stoffe.

Darminhalt vom 27. Juli. Menge = 385 g, etwas dünnflüssiger, enthält 0,937 g Zucker. Säuregrad auf Essigsäure bezogen = 0,154 Proc.

Darminhalt vom 30. Juli = 307 g mit 9,12 Proc. festem Rückstand und der Darminhalt vom 31. Juli = 269 g mit 9,29 Proc. festem Rückstand werden zur Analyse der Asche verwendet.

Aus den erhaltenen Zahlen geht hervor, dass die Menge des gelösten, in der Hitze coagulirenden Eiweisses in dem ins Coecum gelangenden Speisebrei weniger wie 1 Proc. beträgt. Der Zuckergehalt ist viel grösseren Schwankungen unterworfen — von 0,3—4,75 Proc. Dieser höchste Zuckergehalt wurde im Darminhalt vom 29. Juni gefunden, an welchem Tage auch der Säuregrad der höchste = 0,21 Proc. war. Der Darminhalt war hier dünnflüssig, diarrhoeisch, wie überhaupt der Zucker- und Säuregehalt im dünnen Speisebrei höher ist als in dem consistenteren, wo die Resorbtion offenbar eine grössere war. Der Gehalt an nicht resorbirtem Stickstoff, resp. Eiweiss nach Ernährung mit Fleisch, Eier, Pepton und Milchreis betrug 5,39 und 6,78 Proc. des trockenen Rückstandes. Als Milchreis durch Erbsenmuss ersetzt wurde, wo der grösste Theil der Stärke unverändert den Dünndarm passirte, war der N-Gehalt 4,49 Proc. Dieser Stickstoff ist darin fast nur als Eiweiss enthalten. Vermischt man den Speisebrei mit Natronlauge, so ist der Geruch nach Ammoniak nicht wahrnehmbar; erst beim Erwärmen tritt ein schwacher Geruch nach Ammoniak und Trimethylamin auf. Wie weiter unten gezeigt werden

soll, haben wir darin weder Leucin noch Tyrosin auffinden können. Rechnen wir den gefundenen Stickstoff durch Multiplication mit 6,25 auf Eiweiss um, so sind 5,39 g N = 32,68 g Eiweiss; 6,78 g N = 42,37 g und 4,49 g N = 28,0 g Eiweiss. 30—42 Proc. des Trockenrückstandes bestünden demnach aus Eiweissstoffen. Rechnen wir noch dazu 8,5 Proc. unorganische Salze und ebensoviel Fett und in Aether lösliche Stoffe, so würden bei unserer Patientin etwa 45 Proc. des trockenen Rückstandes auf Kohlehydrate und nur in Alkohol lösliche Stoffe zurückzuführen sein. Nach Darreichung von Erbsenmuss würde der Gehalt an Kohlehydraten, resp. ihren Umwandlungsproducten etwa 55 Proc. betragen.

Sehr beachtenswerth ist unser Befund, dass durch die ganze Länge des Dünndarms der Speisebrei saure Reaction behält. An Thieren und bei menschlichen Dünndarmfisteln wurde diese Beobachtung wiederholt gemacht. Schon Tiedemann und Gmelin[1]) geben an, dass bei hungernden Thieren die Flüssigkeit in den dünnen Därmen Lackmuspapier röthe und die Röthung nach unten zu abnehme. Die gleichen Autoren bestätigen die zuerst von Prevost und Le Royer[2]) constatirte Thatsache, dass in den zwei ersten Mägen der Wiederkäuer der Speisebrei alkalisch reagire. In dem Blättermagen werde der Inhalt dünner und röthe Lackmus, ebenso im Labmagen und durch den ganzen Dünndarm hindurch bis gegen das Ende des Ileums, wo die Säure gänzlich verschwinde. Nach Meissner reagirt der Duodenalinhalt bei Fleischfressern stets schwach sauer, und Ewald[3]) giebt von seinem Patienten an, bei welchem die Fistel aller Wahrscheinlichkeit nach in dem unteren Theil des Dünndarms sich befand, dass die Reaction des frischen, unmittelbar nach dem Austreten aus der Fistelöffnung untersuchten Darminhalts neutral oder schwach sauer, aber zu keiner Zeit alkalisch war. Wir wollen hier bemerken, dass die Prüfung, resp. Bestimmung der Acidität zweckmässig im filtrirten Darminhalt anzustellen ist, wobei die stark mit Galle gefärbten Bestandtheile, die die Erkennung der Reaction behindern, zurückgehalten werden. Wiederholt sahen wir, wo die Reaction des frischen Speisebreis uns zweifelhaft schien, dass das Filtrat deutlich sauer reagirte.

Die Ursache der sauren Reaction des Speisebreis bis abwärts zum Coecum sind unzweifelhaft organische Säuren, und zwar hauptsächlich Essigsäure, denn die im Darmrohr entstehenden Milchsäuren werden durch das von der Mucosa gelieferte Alkali neutralisirt. Die

1) Berzelius' Jahresbericht. VII. Bd. Jahrgang 1828.
2) Ebenda. V. Bd. Jahrgang 1826.
3) Virchow's Archiv. 75. Bd. 1878.

Neutralisation der Salzsäure des Magensaftes erfolgt schon in dem oberen Theile des Darmrohrs. Wir haben wiederholt den filtrirten Darminhalt sowohl mit dem Methylviolett, als mit dem Ginsburgschen Reagens auf freie Salzsäure geprüft und stets mit negativem Resultate. Alle Analysen des Darmsaftes zeigen übereinstimmend, dass dies Secret Natroncarbonat enthalte, und es war interessant, an unserer Patientin zu sehen, wie die Schleimhaut des Ileums alkalisch, der sie benetzende Speisebrei aber sauer reagirte. Beiläufig bemerkt war die alkalische Reaction der Mucosa des Colon stets intensiver als die des Ileums. Die in den meisten Handbüchern vorhandene Angabe, als ob der Chymus schon in dem oberen Theile des Darms neutralisirt und in dem unteren gewöhnlich alkalisch reagire, ist unrichtig. Die alkalische Reaction des Speisebreis beginnt erst im Dickdarm, nachdem derselbe die Ileocoecalklappe passirt hat. Durch die fortdauernde Neutralisation des Chymus auf der alkalischen Dünndarmwand werden mit dem Mucin und den Gallensäuren auch Fett, Cholesterin und das Neutralisationseiweiss mit niedergeschlagen, welche Bestandtheile an der Schleimhaut festkleben und welcher Umstand für die Resorbtion, namentlich des Fettes wohl von Bedeutung ist. Als wir filtrirten Darminhalt aus der Fistel mit einer 5 proc. Lösung von glykocholsaurem Natron vermischten, entstand nicht sofort ein Niederschlag. Nach Verlauf von 1/2 Stunde aber war alle Glykocholsäure ausgefällt.

Der Thatsache, dass der Speisebrei im ganzen Dünndarm sauer reagire und die Einwirkung z. B. der pankreatischen Fermente auf Eiweiss, Kohlehydrate und Fett im Lumen des Darmrohrs bei saurer Reaction vor sich geht, sollten die zukünftigen, künstlichen Verdauungsversuche Rechnung tragen. Dass das Pankreas bei saurer Reaction Fette und Säureester in ihre Componenten zerlege, hat der Eine von uns schon früher gezeigt.[1]) Aus den gleich zu beschreibenden Versuchen geht ferner hervor, dass die sauere Reaction des Speisebreis auf diejenigen Spaltpilze, die nur in neutralen oder alkalischen Nährlösungen gedeihen, einen entschieden verderblichen Einfluss ausübt.

Es war für uns von besonderem Interesse, zu ermitteln, welchen Antheil die zahlreich vorhandenen Spaltpilze an der Zersetzung des Speisebreis im Dünndarm haben. Die sauere Reaction des Inhalts, der nur schwache und nicht immer faulige Geruch desselben sprachen schon gegen eine intensivere Zersetzung durch Bacterien, immerhin war es möglich, dass bei mangelndem Sauerstoff nicht die Endpro-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XX. Bd. S. 375 Jahrgang 1885.

ducte der **Fäulniss**, wie das Indol, Skatol, Phenol, flüchtige Fettsäuren u. s. w., wohl aber die ersten Umwandlungsproducte des Eiweisses, resp. die aus dem Eiweiss abgespaltenen Amido- und die aromatischen Säuren, wie sie kürzlich von uns[1]) bei der anaërobiotischen Gährung des Eiweisses aufgefunden wurden, sich vorfinden werden. Um dieselben nachzuweisen, haben wir folgendes Verfahren eingeschlagen.

Der täglich aus der Klinik erhaltene Darminhalt wurde sofort mit so viel Oxalsäure versetzt, dass derselbe 5 Proc. der Säure enthielt. Der von mehreren Tagen gesammelte Inhalt wurde sodann in Portionen von etwa 1 Kilo destillirt, und zwar in der Weise, dass als Vorlage mit dem Kühler ein kleiner Kolben verbunden wurde, der dazu diente, mit den Wasserdämpfen übergehende flüchtige Producte zurückzuhalten. Die bei der Destillation entweichenden Gase passirten aus dem vorgelegten Kölbchen einen mit 3 proc. Cyanquecksilberlösung gefüllten Kugelapparat, um den eventuell entweichenden Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan aufzufangen. Das Ergebniss war, und zwar nach Verarbeitung von mehr als 2 Kilo Darminhalt, dass an Gasen ausser Kohlensäure nur Spuren von Schwefelwasserstoff entwichen. Die Menge dieses Gases war so gering, dass aus der trüben Cyanquecksilberlösung erst nach längerem Stehen Schwefelquecksilber sich abschied. Methylmercaptan war überhaupt nicht nachzuweisen. In den ersten Portionen des wässrigen Destillats war weder mit Pikrinsäure und Salzsäure, noch mit salpetriger Säure Indol oder Skatol nachweisbar. Brom erzeugte darin keine Fällung und nur Millon'sches Reagens färbte das Destillat beim Erwärmen schwach rosaroth. Die Endproducte der Eiweissfäulniss fehlten daher entweder gänzlich oder waren darin nur in Spuren vorhanden. Es stimmt dies mit dem Befund von **Ewald** überein, welcher im Darminhalt seines Patienten weder Phenol, noch Indol oder Skatol nachweisen konnte. Dass allerdings Spuren von Indol im Darminhalt sich vorfanden, das ergeben der Geruch und der Uebergang des Indoxyls in den Harn, welche beide Reagentien auf Indol viel empfindlicher als Pikrinsäure oder salpetrige Säure sind. Wir haben im Harn der Patientin, selbst nachdem der Dickdarm mehr als einen Monat absolut leer war, an einzelnen Tagen im Harn Indigo nachweisen können. Versetzt man den Harn mit dem gleichen Volumen roher, chlorhaltiger Salzsäure und schüttelt darauf mit etwas Chloroform aus, so färbt sich das letztere durch den ge-

1) Wiener Akad. Berichte 1889. Maiheft.

lösten Indigo deutlich blau. Jeder Chlorkalkzusatz ist zu vermeiden, da dann die Spuren des Indigos zerstört werden. Die Menge der in das Destillat übergegangenen flüchtigen Fettsäuren aus 2 Kilo Darminhalt betrug etwa 1,5 g, fast nur aus Essigsäure bestehend. Aus dem Natronsalze mit Silberlösung gefällt ergab das erhaltene Silbersalz 64,1 Proc. Ag. Die Formel $C_2H_3O_2Ag$ verlangt 64,67 Proc. Ag.

Der nach Abdestilliren der flüchtigen Producte hinterbliebene Retortenrückstand wurde auf dem Wasserbade zu Syrup eingedampft und mit Aether extrahirt. Nach Abdestilliren des Aethers hinterblieb in geringer Menge eine saure, syrupige Flüssigkeit. Sie war in jedem Verhältniss mit Wasser mischbar und alle Reactionen auf Phenylpropionsäure, Skatolessigsäure und aromatische Oxysäuren fielen negativ aus. Die saure Lösung wurde mit Zinkhydroxyd im Ueberschuss gekocht, filtrirt und das Filtrat auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Das erste aus der erkalteten Lösung ausgeschiedene Zinksalz, das mikroskopisch das Aussehen des milchsauren Zinks hatte, wurde noch einmal aus Wasser umkrystallisirt und ergab bei der Analyse folgende Zahlen:

0,2253 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° bis zu Gewichtsconstanz getrocknet 0,0411 g an Gewicht = 18,24 Proc. und 0,1842 g des trockenen Salzes hinterliessen nach dem Glühen 0,0612 g ZnO = 26,66 Proc. Zn. Das Salz war also gährungsmilchsaures Zink mit 3 Molekülen Krystallwasser. Die Formel $(C_3H_5O_3)_2Zn3H_2O$ verlangt 18,18 Proc. Gewichtsverlust an Krystallwasser.

Die Mutterlauge dieser Krystalle hinterliess beim weiteren Verdunsten ein in Wasser leichter lösliches Zinksalz, was vermuthen liess, dass auch die active Paramilchsäure zugegen sein könnte. Durch wiederholtes Umkrystallisiren der in Wasser leicht löslichsten Partien gelang es uns, auch dieses Salz vollkommen rein zu erhalten. 0,2008 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° 0,0257 g an Gewicht = 12,88 Proc. und 0,1751 g der trockenen Substanz gaben beim Glühen 0,0583 g ZnO = 26,72 Proc. Zn. Das paramilchsaure Zink verlangt einen Wasserverlust = 12,89 Proc. Nach ungefährer Schätzung betrug die Menge der beiden aus 2 Kilo Darminhalt erhaltenen Milchsäuren etwa 3 g und jede der beiden Säuren war ungefähr in gleicher Menge vorhanden.

Das gänzliche Fehlen der Gährungsproducte aus Eiweiss veranlasste uns, in dem Darminhalt nach den nächsten Hydratationsproducten des Eiweisses, dem Leucin und Tyrosin, zu suchen. Der von 4 Tagen gesammelte Darminhalt wurde jedesmal frisch mit dem dreifachen Volum absoluten Alkohols übergossen, filtrirt und der Alkohol

abdestillirt. Der Retortenrückstand auf dem Wasserbade verdunstet, hinterliess auch bei längerem Stehen nichts Krystallinisches. Der in Alkohol unlösliche Theil wurde daher mit heissem Wasser extrahirt und filtrirt. Nach Entfernung des Kalks und der Phosphorsäure durch Zusatz von wenig Ammoniumcarbonat wurde das Filtrat zum Syrup verdunstet und als auch jetzt nach längerem Stehen kein Leucin oder Tyrosin sich abgeschieden hat, haben wir die syrupige Masse mit heissem Alkohol extrahirt und das Filtrat auf dem Wasserbade verdunstet. Aber auch hier erfolgte, selbst nach 2monatlichem Stehen, keine Krystallisation. Die syrupöse Masse bestand wesentlich aus Pepton, mit Zucker und Gallensäuren vermengt.

Wir haben noch einen anderen Weg eingeschlagen und eine grössere Menge des Darminhalts zur Entfernung der Gallenbestandtheile und des Fettes mit Aether extrahirt. 233 g trockenen Darminhalts wurden in einem Extractionsapparat zunächst mit Aether bis zur fast völligen Erschöpfung behandelt. Ueber Nacht krystallisirte aus der ätherischen Lösung in gut ausgebildeten Rhomben Bilirubin aus. Die schön rothe Lösung enthielt kein Urobilin. Die Lösung zeigte spektroskopisch untersucht keinen Absorbtionsstreifen zwischen *b* und *F*; mit alkoholisch-ammoniakalischer Chlorzinklösung versetzt, zeigte sie nicht die geringste Fluorescenz. Diese Beobachtung ist von Interesse, insofern sie uns zeigt, dass der Ort der Reductionsprocesse, speciell der Umwandlung des Bilirubins zu Urobilin, nicht der Dünndarm, sondern der Dickdarm ist. Da durch Extraction mit Aether der Gallenfarbstoff nicht völlig entfernt wurde, wurde das Pulver noch mit Chloroform extrahirt; auch hier war nur Bilirubin, kein Urobilin vorhanden. Auf die Extraction mit Aether und Chloroform folgte die mit Alkohol. Der alkoholische Auszug wurde verdunstet und da er noch etwas durch Wasser fällbares Gallenharz enthielt, haben wir den Rückstand mit Wasser ausgekocht und den wässrigen Auszug verdunstet. Nach mehrtägigem Stehen bilden sich hier spärliche rhombische Krystallnadeln, die ein Ungeübter mit Tyrosin verwechseln könnte. Möglichst von der Mutterlauge befreit, waren sie in Wasser leicht löslich und zeigten alle Reactionen der Bernsteinsäure. Das Gewicht des nach völliger Extraction mit Aether, Chloroform und Alkohol hinterbliebenen Rückstandes betrug 201 g. Es wurden daher durch diese drei Lösungsmittel dem trockenen Darminhalt 13,3 Proc. darin lösliche Stoffe entzogen. Der Rückstand wurde hierauf mit Wasser ausgekocht. Der zum Syrup verdunstete wässrige Auszug hinterlässt weder Leucin noch Tyrosin und besteht wesentlich aus Peptonen und Zucker. Wir wollen nicht ganz bestimmt in Abrede

stellen, dass der pankreatische Saft im Dünndarm aus Eiweiss Leucin und Tyrosin abspalte; wenn aber überhaupt diese beiden Stoffe im Dünndarm entstehen, müsste ihre Menge sehr gering sein und auch bald resorbirt werden.

Aus unserer Untersuchung geht hervor, dass Eiweiss im Dünndarm normalerweise entweder gar nicht oder nur in sehr geringen Mengen durch die Mikroben zersetzt wird. Wohl aber war es möglich, dass bei der schwach sauren Reaction des Darminhalts die Kohlehydrate durch sie verändert werden, wofür die im Speisebrei vorhandenen Milchsäuren und die Essigsäure sprachen. Wie aus den mikroskopischen Bildern ersichtlich, sind die Spaltpilze darin in grosser Menge vorhanden, und es war unsere nächste Aufgabe, dieselben in Reinculturen zu isoliren und ihr Verhalten gegen Eiweiss und Zucker zu prüfen. Da die Fistelöffnung aseptisch gehalten war und die Frau in einem Isolirzimmer lag, konnten wir unter günstigen Bedingungen in einer ruhigen Atmosphäre die Impfungen vornehmen. Durch freiwilliges Husten konnte die Patientin einen Theil des Speisebreies durch die Fistelöffnung herauspressen und mit einer sterilen Platinöse war es uns leicht, in das Darmlumen zu gelangen und den Inhalt, ehe er in Contact mit der Luft kam, herauszuheben. Manchmal war die Entleerung so reichlich, dass man sie direct in ein steriles Gefäss, welches man dicht an die Fistelöffnung hielt, sammeln konnte. Die weitere Untersuchung geschah in folgender Weise:

Gefärbte und ungefärbte Präparate der breiartigen Massen wurden mikroskopirt, um eine vorläufige Vorstellung über die darin vorhandenen Bacterienformen und ihre relative Menge zu gewinnen. Sodann wurden Proben des Darminhalts mit flüssiger Gelatine und Bouillon behufs gleichmässiger Vertheilung gut durchgerührt und Rollplatten auf 10 Proc. Gelatine und 1,5 Proc. Agar bis zur 5. und 6. Verdünnung hergestellt. Wir liessen die Gelatine und einen Theil der Agarplatten bei 18—20°, den anderen Theil der Agarculturen bei 38° stehen; auch liessen wir Proben des Darminhalts zunächst in schwach alkalischer Rinderbouillon 1—2 Tage stehen und bereiteten erst hiervon Rollplatten auf Agar und Gelatine. Anaërobiotische Culturen wurden in der Weise hergestellt, dass inficirte Gelatine oder Agar in Glasdosen ausgegossen und mit einer hohen Schicht von Gelatine oder flüssigem Paraffin bedeckt wurde; ebenso wurden ausgerollte Reagensröhrchen mit sterilem Paraffin oder Olivenöl überschichtet. Auch wurden Nährlösungen mit Zusatz von Glycerin, Dextrose und Galle benutzt; wir werden später auf dieselben zurückkommen. Wir haben im Ganzen von der Patientin 2 mal nach vorwiegender Ernährung mit

eisch und 1 mal, nachdem sie Erbsenmuss erhielt, übergeimpft und e oben beschriebenen Culturen hergestellt.

Die Culturen nach Fleischkost.

Die mikroskopischen Präparate, gefärbt und ungefärbt, zeigten ıe ganze Masse von Spaltpilzen. Vereinzelte Bacterien nahmen den ırbstoff (Methylenblau oder Phenolfuchsin) nur schlecht oder gar cht auf. Es war nicht leicht, die verschiedenen Formen von einander unterscheiden, im Ganzen konnten wir 6 Formen unterscheiden: Stäbchen- und 2 Kokkenarten. Im hängenden Tropfen ergab sich, ıss einzelne Bacterien Eigenbewegung besassen, die meisten waren ıbeweglich und schienen uns in einem abgeschwächten Zustand sein.

Die Gelatineplatten wurden zunächst untersucht. Die ersten Verınnungen waren rasch verflüssigt und es war schwierig, die einzelnen ›rmen von einander zu trennen; von den mehr verdünnten Platten ›nnten wir aber die einzelnen Colonien isoliren. Die verflüssigenden ıcterien waren auf allen Platten vorhanden und da sie rascher ıchsen, wurden sie zuerst isolirt. Es waren dies Bacillen, die in ichcultur eine trichterförmige Verflüssigung der Gelatine hervoringen. Die Agarplatten und die von Bouillon hergestellten erleichrten die Isolirung der langsamer wachsenden Formen. Wir beobhteten so lange die Platten, als überhaupt ein Wachsthum darauf bemerken war. Durch dieses Verfahren wurden verschiedene, ırunter 3 durch ihr constantes Auftreten bemerkenswerthe Arten ›lirt. Es waren dies:

1. ein die Gelatine rasch verflüssigender Bacillus, den wir des- .lb im Folgenden Bacillus liquefaciens ilei nennen werden;
2. ein Kurzstäbchen, im Aussehen dem Bacterium coli commune nlich;
3. ein ovales, Gelatine nicht verflüssigendes Bacterium.

Ausser diesen 3 vorwiegend vorkommenden Arten wurden noch reinzelte Colonien folgender Mikroben isolirt:

4. ein ellipsoider Bacillus;
5. ein grosser dicker Bacillus;
6. ein Streptococcus, Gelatine nicht verflüssigend;
7. eine Hefenart;
8. ein Schimmelpilz, in seinen morphologischen Eigenschaften m Oidium lactis entsprechend.

Es ist bemerkenswerth, dass nicht allein Spalt-, sondern auch himmel- und Sprosspilze noch lebensfähig aus dem Darminhalt

isolirt wurden; nachdem sie also der Einwirkung des Magen- und des Dünndarmsaftes unterworfen waren. Wie schon erwähnt, waren mit Ausnahme der 3 erstgenannten Spaltpilze und der Hefe die anderen nur spärlich vertreten, und es gelang erst, nach vielem Durchmustern der Platten dieselben aufzufinden.

Aus den anaërobischen Gelatine- und Agarplatten erhielten wir drei Spaltpilzarten, die aber in ihrem morphologischen Aussehen und Verhalten zum Nährsubstrat den schon aërobisch gezüchteten entsprachen, nämlich:

1. ein nicht verflüssigendes Kurzstäbchen,
2. ein ebenfalls nicht verflüssigendes ovales Bacterium und
3. ein Streptococcus.

Die zwei ersten waren die prävalirenden Formen und gehören zu den facultativen Anaëroben. Unter den isolirten Spaltpilzen waren keine obligatorisch anaëroben vorhanden.

Die Culturen nach Erbsenmuss.

Sie wurden genau in gleicher Weise wie nach Fleischnahrung hergestellt. Mikroskopisch waren wieder zahlreiche Bacterien zu erkennen. Die gefärbten Präparate zeigten auch Formen, die den Farbstoff nicht, oder nur schlecht aufnahmen. Man konnte 5 Arten unterscheiden: 3 Bacillen und 2 Kokken. Einige von den Bacillen waren beweglich. Auch hier waren die ersten Rollplatten rasch verflüssigt. Aus den mehr verdünnten Platten wurde der verflüssigende Mikrobe als ein Streptococcus und nicht als der Bacillus, den wir in den Culturen nach Fleischnahrung fanden, isolirt.

In zweiter Linie fand sich am constantesten ein schlanker Bacillus, den wir ebenfalls bei Fleischnahrung nicht beobachtet hatten. Sehr häufig waren auch Hefearten vorhanden. In Reincultur wurden noch aus den gesammten Agar- und Gelatineplatten isolirt:

1. ein dem Bacterium coli commune ähnliches Kurzstäbchen; höchst wahrscheinlich identisch mit dem bei der Fleischnahrung erhaltenen;

2. ein nicht verflüssigender Micrococcus, die Kokken zu zweien angeordnet;

3. eine zweite Art von kleineren Diplokokken.

Auf den anaërobischen Platten waren 3 Arten zu unterscheiden: 2 Kokkenarten, die morphologisch identisch waren mit den nicht verflüssigenden, aërobisch isolirten Kokken, die dritte Art war ein Bacillus, den wir bei den aërobischen Platten nicht bemerkt haben. Es war ein Stäbchen, lange, manchmal kreisförmige Ketten bildend. Bei

Fleischdiät wurde er nicht erhalten, in Reincultur wächst er auch aërobisch. Im Ganzen wurden also hier folgende Mikroben isolirt:

1. ein Gelatine verflüssigender Streptococcus,
2. ein schlanker Bacillus,
3. ein grosser Diplococcus,
4. ein kleiner Diplococcus,
5. ein Kurzstäbchen, dem Bacterium coli commune ähnlich,
6. ein kettenbildender Bacillus,
7. Hefearten.

Schimmelpilze wurden hier nicht erhalten.

Mit dem Wechsel der Nahrung und mit der Zeit prädominiren hier also ganz andere Mikroben, so namentlich der Streptococcus liquefaciens und der schlanke Bacillus. Von den bei der Fleischkost isolirten Bacterien wurde hier nur das dem Bacterium coli commune ähnliche Kurzstäbchen gefunden. Die auch hier isolirten Spaltpilze waren facultative Anaëroben, sie wuchsen sowohl bei Luftzutritt, als bei Luftausschluss. 4 Wochen später, als die Frau seit längerer Zeit wieder vorwiegend Fleischkost und keine Erbsen in ihrer Nahrung erhielt, wurde zum 3. Mal der Darminhalt übergeimpft und eine Serie von Culturen angelegt. Mikroskopische Präparate zeigten hier, wie in den vorhergehenden Versuchen, eine grosse Anzahl von Bacterien, und es war möglich, 6 Arten zu unterscheiden. Es waren auch hier schlecht, oder gar nicht zu färbende Formen und Bacillen, die eine Eigenbewegung hatten. Auf den Platten trat keine allgemeine Verflüssigung der Gelatine ein, so dass wir annehmen konnten, dass die schon isolirten verflüssigenden Arten im jetzt entnommenen Darminhalt nur spärlich vertreten waren. 2 Arten waren constant zu finden: ein nicht verflüssigender Bacillus mit abgerundeten Enden und ein ovaler Micrococcus. Ergänzende Versuche wurden jetzt noch mit Zucker- und Glyceringelatine angestellt. Im Ganzen konnten wir hier 7 Arten isoliren:

1. einen Bacillus mit abgerundeten Enden,
2. einen ovalen Micrococcus,
3. ein Kurzstäbchen mit abgestutzten Enden,
4. einen Micrococcus, der Gelatine nur theilweise und langsam verflüssigt,
5. einen plumpen Bacillus mit abgerundeten Enden,
6. Hefearten,
7. einen Schimmelpilz.

Die zwei ersten Arten waren auf allen Platten zu finden und besonders auf den Rollplatten mit Glycerin- und Zuckergelatine reich-

lich vorhanden. Ausserdem wuchs auf den anaërobischen Platten ein Bacterium, ungefähr so gross wie das Bacterium coli commune, das aber Gelatine langsam verflüssigte. Auch hier waren die isolirten Spaltpilze facultative Anaëroben.

Im Ganzen war das Bild ein anderes, als wie in dem ersten Versuch nach Fleisch und auch in dem zweiten nach Erbsendiät. Mit der Nahrung und mit der Zeit scheinen die in dem Dünndarm vorkommenden Bacterienarten in einem steten Wechsel begriffen zu sein. Zu verschiedenen Zeiten dominiren verschiedene Arten und werden die früher vorherrschenden zurückgedrängt, oder verschwinden ganz.

Nach diesen orientirenden Versuchen haben wir uns zur Aufgabe gestellt, diejenigen Spaltpilze, die am constantesten vorkamen, morphologisch und physiologisch eingehender zu studiren. Von den isolirten Arten wählten wir 7 aus, die am häufigsten im Dünndarminhalt zu finden waren, in der Erwartung, durch die eingehendere Untersuchung eine Vorstellung über den Antheil der Spaltpilze an der Zersetzung des Speisebreis gewinnen zu können.

Es waren dies:

1. das dem Bacterium coli commune ähnliche Kurzstäbchen, das wir Bacterium Bischleri nennen wollen (Fleischversuch I),
2. der Streptococcus liquefaciens ilei v. acidi lactici (Erbsenversuch),
3. das Bacterium ilei Frey (Fleischversuch II),
4. der Bacillus liquefaciens ilei (Fleischversuch I),
5. das ovale Bacterium, Bacterium ovale ilei (Fleischversuch I),
6. der schlanke Bacillus, Bacillus gracilis ilei (Erbsenversuch),
7. das Kurzstäbchen, wahrscheinlich mit dem Bacterium lactis aërogenes (Escherich) identisch (Fleischversuch II).

Bacterium Bischleri.

Dieser Mikrobe ist ein Kurzstäbchen von wechselnder Länge, meistens jedoch 4 μ lang und 3 μ breit. Gewöhnlich zu zweien verbunden. Eigenbewegung und Sporenbildung wurden nicht beobachtet. In seinem Aussehen hat er viel Aehnlichkeit mit dem Bacterium coli commune, weshalb wir ihn anfänglich für identisch damit hielten. Er verflüssigt Gelatine nicht.

Auf Gelatineplatten sind die tieferen Colonien gelblich, in der Mitte dunkler und fein gekörnt. Die oberflächlichen Colonien sind mattweiss (s. Taf. V, Fig. 1). In Stichculturen wächst er langsam, längs des Stichkanals als kleine weissliche Knöpfchen. Oberflächlich ist das Wachsthum gering und bildet einen zarten, unregelmässig

gebuchteten Belag. Aehnlich ist das Wachsthum oberflächlich auf dem Agar. Milch wird durch dieses Bacterium bei 38° innerhalb 22 Stunden zur Gerinnung gebracht. Bei Zimmertemperatur erst in 5—6 Tagen. Aufgeschwemmte Cultur dieser Mikroben, Meerschweinchen subcutan injicirt tödtet die Thiere in 2—3 Tagen.

Herr Dr. A. Bischler, der mit bacteriologisch-chemischer Untersuchung der im menschlichen Dickdarm vorkommenden Spaltpilze in unserem Laboratorium beschäftigt ist, hat auch dieses aus dem Ileum isolirte Bacterium auf sein Verhalten gegen Zucker und Eiweiss untersucht, und zwar mit folgendem Ergebniss.

In 3 Liter Fleischwasser wurden 200 g Dextrose gelöst, der Flüssigkeit 75 g Calciumcarbonat zugesetzt und nach erfolgter Sterilisation am 16. Juli mit einer Reincultur des Bacteriums geimpft. Bei Bruttemperatur stellt sich eine lebhafte Gasentwicklung ein. Am 9. Tage, als die Gasentwicklung nachgelassen hat, wurde die Flüssigkeit in folgender Weise verarbeitet.

Zunächst wurde die Cultur auf ihre Reinheit und auf den Zuckergehalt geprüft. Die Flüssigkeit reducirte nur schwach alkalische Zuckerlösung und zeigte polarimetrisch untersucht keine Drehung mehr. Es waren also nur sehr geringe Mengen unzersetzten Zuckers vorhanden. Sie wurde nun vom Bodensatz abgegossen und so lange destillirt, bis das Destillat mit Jod und Natronlauge kein Jodoform mehr gab. Durch Aussalzen des Destillats mit geglühter Pottasche wurde ein Alkohol erhalten, der über Aetzkalk getrocknet, constant bei 77° überdestillirte. Es war also reiner Aethylalkohol, wovon im Ganzen 6 g erhalten wurden. Der Retortenrückstand wurde mit Oxalsäure vollkommen ausgefällt und das Filtrat von Neuem destillirt. Die jetzt übergegangenen flüchtigen Fettsäuren wurden mit Soda genau neutralisirt, die Lösung auf dem Wasserbade verdunstet, das erhaltene Natronsalz aus Alkohol umkrystallisirt und mit Silbernitrat gefällt. 0,2224 g des Silbersalzes aus der ersten Krystallisation hinterliessen geglüht 0,1435 g Ag = 64,52 Proc. Ag. 0,2043 g des Silbersalzes aus der zweiten Krystallisation hinterliessen geglüht 0,1322 g Ag = 64,7 Proc. Essigsaures Silber enthält 64,6 Proc. Ag. Die flüchtige Säure bestand demnach nur aus Essigsäure, wovon im Ganzen circa 7 g gewonnen wurden. Der Retortenrückstand wurde jetzt auf dem Wasserbade zum Syrup eingedampft und mit Aether extrahirt. Nach Abdestilliren des Aethers hinterblieb ein gelblicher Syrup, der mit Zinkhydroxyd gekocht die gewöhnliche inactive Milchsäure lieferte. Gefunden 17,98 Proc. Krystallwasser und 26,78 Proc. Zn, berechnet 18,18 Proc. Krystallwasser und 26,74 Proc. Zn.

Von Interesse ist es, dass aus den Culturen des Bacterium coli commune Herr Dr. Bischler die gleichen Gährungsproducte des Zuckers, nämlich Aethylalkohol, Essigsäure und Milchsäure erhielt. Die hier erhaltene Säure war aber die optisch active, mit 12,9 Proc. Krystallwasser. In freiem Zustande dreht sie das polarisirte Licht nach rechts und als Zinksalz nach links. Sie ist demnach die Rechtsmilchsäure. Die beiden Spaltpilze sind daher in ihren Gährungsproducten nicht identisch und das Hauptunterscheidungsmerkmal ist, dass im einen Falle die optisch inactive, im anderen Falle die optisch active Milchsäure entsteht. Vor Kurzem haben wir gezeigt [1]), dass die sogenannte Fleisch- oder Paramilchsäure ein ausschliessliches Gährungsproduct des Zuckers durch den Micrococcus acidi paralactici ist. Seither haben wir schon 5 Arten Spaltpilze gefunden, die aus Glukose die active Paramilchsäure bilden. Sie sollen später beschrieben werden. Hier möchten wir nur betonen, dass der Nachweis, ob durch einen Mikroben die active oder inactive Milchsäure gebildet wird, diagnostisch zur Unterscheidung einzelner Spaltpilzarten verwerthet werden kann.

Auf Eiweissstoffe wirkt der Bacillus Bischleri nicht ein. Kleingehacktes, mit dem 4fachen Volumen Wasser übergossenes und sterilisirtes Rindfleisch wurde mit dem Bacterium inficirt und anaërobiotisch, in Kohlensäureatmosphäre bei 38° stehen gelassen. Als nach 7 Tagen keine Gasentwicklung stattfand und die Flüssigkeit klar blieb, wurde der Kolben geöffnet, mit frischer Cultur geimpft und mit Wattepfropf verschlossen. Nach 10 Tagen war auch hier bei Bruttemperatur keine Zersetzung zu bemerken. Der Kolbeninhalt blieb klar, geruchlos und mikroskopisch war die Zahl der Bacterien sehr gering.

Der Streptococcus liquefaciens ilei v. acidi lactici.

Es sind kleine, feine Kokken, häufig in Ketten zu 6—20, sogar 40 Glieder geordnet, mit den gewöhnlichen Anilinfarben leicht färbbar. Auf Gelatineplatten bilden sie kleine runde, gelbliche Colonien von einer schmalen Zone der verflüssigten Gelatine umgeben. In Stichculturen entsteht auf der Oberfläche eine napfähnliche Verflüssigung der Gelatine. Die Verflüssigung findet allmählich von oben bis unten statt und nach 3 Wochen sind 2/3 der Gelatine verflüssigt. In Agar bilden sie auf der ganzen Oberfläche einen mattweissen Belag. In Bouillon nach 24 Stunden bei Bruttemperatur bildet sich Trübung und nach 2 Tagen ein Bodensatz, aus Streptokokken bestehend. Kein Fäul-

1) Wiener Akad. Berichte 1889. Maiheft.

nissgeruch. Sterile Milch wird durch die Kokken nach 22 Stunden bei 38° zur Gerinnung gebracht. Der Streptococcus liquefaciens ilei ist für Meerschweinchen pathogen. Mit Bouillonculturen geimpft starben die Thiere nach 24 Stunden.

Um die Zersetzung des Zuckers und des Eiweisses durch diesen und die folgenden Mikroben kennen zu lernen, haben wir einerseits eine Nährlösung hergestellt, bestehend aus 40 g Glukose, 12 g Pepton Kemmerich, 16 g Calciumcarbonat und 2 g Kochsalz in 800 g Wasser. Andererseits wurden 200 g kleingehacktes Rindfleisch mit 800 g Wasser in mit Watte verschlossenen Kolben sterilisirt. Sowohl die Zuckerlösung wie das Fleisch wurde mit den betreffenden Pilzen am 21. August inficirt und im Thermostaten bei 38° bis zum 12. September stehen gelassen. An diesem Tage wurden die Kolben herausgenommen, blieben noch bis zum Ende des Monats bei Zimmertemperatur stehen, wo sie dann der Reihe nach auf die Zersetzungsproducte verarbeitet wurden.

Die mit dem Streptococcus ilei geimpfte Zuckerlösung am 3. October untersucht, zeigt unter dem Mikroskop, dass die Cultur rein geblieben ist. Die nach gleicher Methode, wie bei Bacillus Bischleri angegeben, verarbeitete Lösung enthielt nur Spuren unveränderten Zuckers. Nicht bestimmbare Mengen eines Alkohols und die eingedampfte Lösung erstarrte beim Erkalten zu einem Krystallbrei des milchsauren Kalks. Ein Theil des Kalksalzes wurde in das Zinksalz verwandelt, welches bei der Analyse folgende Zahlen ergab: 0,2305 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° 0,0423 g an Gewicht und hinterliessen beim Glühen 0,0623 g ZnO = 18,34 Proc. Krystallwasser und 26,57 Proc. Zn. Es lag also die inactive Milchsäure vor. Bis auf geringe Mengen von Nebenproducten ist hier der Zucker in die inactive Säure verwandelt worden und ist dieser Mikrobe ganz besonders zur Darstellung der Milchsäure geeignet.

Das mit dem Streptococcus liquefaciens inficirte Fleisch war zum Theil zersetzt. Die Lösung war trübe, reagirte stark alkalisch und roch nach altem Käse, ohne an Skatol oder Indol zu erinnern. Die mikroskopische Untersuchung ergab aber, dass darin ausser den Streptokokken noch ziemlich zahlreiche Stäbchen vorhanden waren. Die Cultur blieb nicht rein und wir haben sie deshalb nicht weiter untersucht.

Bacterium ilei Frey.

Ein Kurzstäbchen mit abgerundeten Enden, 2—3 μ lang, 1 μ breit, häufig zu zweien angeordnet, aber auch in Haufen. Sie sind

wenig beweglich und bilden Sporen, meistens an beiden Enden des Stäbchens. Mit Methylenblau und Ziehl'scher Lösung leicht färbbar. Auf Gelatineplatten breiten sie sich auf der Oberfläche aus und haben eine grauweisse Farbe. Bei schwacher Vergrösserung sind die Colonien fein gekörnt und bestehen aus 3 Zonen, nämlich in der Mitte einer bräunlichen, dann einer gelblichen und am Rande einer gelbweisslichen. Der Rand ist unregelmässig gebuchtet (s. Taf. V, Fig. 2a). In Gelatinestichculturen bilden sie feine, gelbweisse Körnchen; oberflächlich erscheinen sie als eine mattweisse, feuchte Ausbreitung mit gebuchtetem Rand. Aehnlich auch auf Agar, wo auf der Oberfläche ein breiter, grauweisser Belag unregelmässig gebuchtet sich bildet. Längs des Stichkanals weisslichgelb, nicht deutlich gekörnt. In Bouillon wachsen sie rasch und bringen Milch zur Gerinnung bei Bruttemperatur innerhalb 20 Stunden.

Die mit dem Bacillus ilei Frey geimpfte Zuckerlösung wurde am 6. Oct. untersucht. Die Cultur war rein und die Flüssigkeit geruchlos. Sie reducirt etwas alkalisches Kupfer, dreht aber im Wild'schen Polaristrobometer das Licht nach links, und zwar um 40 Minuten in 100 mm langer Schicht. Der Destillation unterworfen giebt sie starke Jodoformreaction, und durch Aussalzen mit Pottasche, Trocknen und Rectificiren erhielten wir 6 g reinen, zwischen 76—77° bei 706 mm Bst. siedenden Aethylalkohols oder 15 Proc. vom Gewicht des angewandten Zuckers. Der Retortenrückstand wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Aether, hierauf mit Alkohol-Aether (1 Vol. Alkohol, 2 Vol. Aether) extrahirt. Wir erhielten so als Hauptbestandtheil Bernsteinsäure und in etwas geringerer Menge die active Paramilchsäure. Nach Abdestilliren des Aethers und Zusatz von wenig Wasser krystallisirt die Bernsteinsäure aus, während die Milchsäure in Lösung bleibt. Die von den Krystallen abfiltrirte Mutterlauge wurde mit Zinkhydroxyd gekocht und filtrirt. Im Filtrat befindet sich das in Wasser lösliche milchsaure Zink, während das bernsteinsaure Zink als unlöslicher Niederschlag zurückbleibt.

0,1893 g des lufttrockenen Zinksalzes verloren bei 110° 0,0239 g = 12,62 Proc. an Gewicht und 0,1654 g des trockenen Salzes hinterliessen geglüht 0,0556 g ZnO = 27,0 Proc. Zn.

Die hier erhaltene Bernsteinsäure wurde ebenfalls analysirt: 0,2246 g der aus Wasser umkrystallisirten Substanz gaben 0,3368 g CO_2 und 0,1083 g H_2O oder 40,89 Proc. C und 5,35 Proc. H. Die Formel $C_4H_6O_4$ verlangt 40,68 Proc. C und 5,08 Proc. H.

Mit Rücksicht auf das etwas differente Verhalten des hier erhaltenen Zinkparalactates und der Vermuthung, dass hier vielleicht

e zweite active, inzwischen von Schardinger entdeckte Links-ilchsäure vorliegt, hat Herr Dr. Frey in unserem Laboratorium it diesem Bacillus Versuche in grösserem Maassstab wiederholt. ir wollen hier nur erwähnen, dass bei der Gährung des Zuckers i Luftausschluss das entwickelte Gas aus Kohlensäure und Wasser-off besteht. Einer Analyse zufolge enthielt das entwickelte Gas am Gährungstage 57 Vol.-Proc. CO_2 und 43 Vol.-Proc. H.

Eiweiss wird durch diesen Mikroben nicht verändert. Das inficirte eisch blieb ungelöst und die Flüssigkeit klar.

Der Bacillus liquefaciens ilei.

Es sind feine, schlanke Stäbchen, 2,0—2,3 μ lang, 0,4 μ breit. e bilden keine Sporen, wachsen schnell und sind beweglich, so dass e im hängenden Tropfen, ähnlich den Cholerabacillen, wie ein ückenschwarm umhertanzen. Sie lassen sich nur schwer färben, am sten noch mit Methylenblau. Auf Gelatineplatten bei Zimmertem-ratur bilden sie nach 2 Tagen mit blossem Auge sichtbare, kleine nde, scharf begrenzte, verflüssigende Colonien. Bei schwacher Ver-össerung sieht man in der Mitte eine bräunliche, nicht scharf be-enzte Colonie, von einer Schicht verflüssigter Gelatine umgeben . Taf. V, Fig. 3). In Stichculturen längs des Stichkanals entsteht ne schlauchförmige Verflüssigung der Gelatine, die weissliche Flöck-en der Bacterien enthält; am Boden entsteht ein weisser Bacterien-ederschlag. Nach 2 Wochen ist die Gelatine vollständig verflüssigt. uf Agar bildet sich ein grauweisser, feuchter Belag auf der ganzen berfläche. In Bouillon wachsen sie bei Bruttemperatur rasch. Nach l Stunden ist die Flüssigkeit trübe und nach 2 Tagen bildet sich an er Oberfläche eine dünne Bacterienschicht, die durch Schütteln zu oden sinkt; dabei ist kein Fäulnissgeruch bemerkbar. Frische sterile ilch wird durch diesen Mikroben nicht zur Gerinnung gebracht.

Dextrose wird durch diesen Bacillus nur in geringem Maasse zer-tzt. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwies sich die Cultur s rein. Die Flüssigkeit reagirte neutral, war geruchlos und enthielt ch 3,2 Proc. unveränderten Zuckers. Durch Destillation haben wir araus etwas Alkohol erhalten, jedoch zu wenig, um seine Natur fest-stellen. Ebenso Spuren flüchtiger Fettsäure und aus dem Aether-tract durch Kochen mit Zinkhydroxyd wurde in für eine Analyse zureichender Menge Zinksalz erhalten.

In dem Fleischkolben wurde etwa die Hälfte des Fleisches zer-tzt. Die Flüssigkeit roch nach altem Käse, reagirte stark alkalisch d entwickelte, mit Natronlauge versetzt, viel Ammoniak, enthielt

aber weder Indol, Skatol, noch Methylmercaptan. Die Zersetzungsproducte des Eiweisses durch diesen Mikroben, nachdem dessen Wirksamkeit darauf erwiesen, werden in unserem Laboratorium untersucht.

Das ovale Bacterium (*Bacterium ovale ilei*).

Fast kreisrunde, wie Kokken aussehende Kurzstäbchen, die Uebergangsstufen bis zu bacillenähnlichen Formen bilden. Auf Gelatineplatten erscheinen die Colonien braungefärbt, rund und oval mit unregelmässigen Contouren (s. Taf. V, Fig. 4a), in Stichculturen eine flache, einem Nagelkopf ähnliche Ausbreitung, längs des Stichkanals länglich, weiss und gekörnt. Am unteren Ende des Stichkanals grosse, isolirte Körnchen. In Bouillon wachsen sie rasch, ohne Fäulnissgeruch. Sie bringen Milch nicht zur Gerinnung.

Die Cultur in der Zuckerlösung war rein. Die Lösung enthielt noch 1,3 Proc. Zucker. Durch Destillation wurden daraus 3,5 ccm Aethylalkohol gewonnen. Auch Spuren einer flüchtigen Fettsäure, wahrscheinlich Essigsäure, waren vorhanden. Durch Extraction mit Aether des mit Oxalsäure angesäuerten Rückstandes und Ueberführen der in Aether übergegangenen Milchsäure in das Zinksalz wurden etwa 0,4 g des Salzes erhalten, das der Krystallwasserbestimmung zufolge paramilchsaures Salz war. 0,216 g verloren bei 110° 0,028 g = 12,9 Proc. an Gewicht und hinterliessen beim Glühen 0,063 g ZnO = 26,87 Proc. Zn.

Das mit diesem Mikroben inficirte Fleisch blieb unverändert.

Der schlanke Bacillus des Ileum.

Ein feines, schlankes Stäbchen, etwa 5 mal so lang als breit, mit Eigenbewegung, gewöhnlich zu zweien aneinandergereiht. Sporenbildung nicht beobachtet. Auf Gelatineplatten weiss-gelbliche, runde Colonien mit scharfem Rand. In Stichculturen auf der Oberfläche ein dünner, zarter Belag von mattweisser Farbe. Längs des Stichkanals spärliches Wachsthum, dagegen in Bouillon wachsen sie gut bei 38°, sie bringen Milch binnen 20 Stunden zur Gerinnung.

In Zuckerlösung war die Cultur rein und enthielt noch 2 Proc. unveränderten Zucker. Die Menge des abgeschiedenen Alkohols betrug etwa 4 ccm, wovon der grösste Theil zwischen 77—80° überging. Ein kleiner Rest siedete jedoch höher, die Menge war aber zu gering, um die Natur des höher siedenden Alkohols festzustellen. Ausserdem wurden Spuren einer flüchtigen Säure, höchst wahrscheinlich Essigsäure, erhalten und aus dem Aetherrückstande wurden circa 0,3 g eines Zinksalzes dargestellt, dessen Analyse ergab, dass auch hier

Paramilchsäure vorlag. 0,186 g des Salzes verloren bei 110° 0,023 g an Gewicht = 12,36 Proc. und hinterliessen beim Glühen 0,054 g ZnO = 26,58 Proc. Zn. Auch durch diesen Bacillus wurde das Fleisch nicht verändert.

Das mit dem Bacterium lactis aërogenes (Escherich) wahrscheinlich identische Kurzstäbchen.

Scharf abgerundet, einzeln oder zu zweien verbunden, auch in Haufen. Auf Gelatineplatten oberflächlich weisse, glänzende Colonien; in den tieferen Schichten gelblich-weisse, runde Punkte (s. Taf. V, Fig. 5). In Stichculturen Wachsthum längs des Stichkanals knöpfchenförmig. Oberflächlich eine porzellanweisse, flache Ausbreitung, ebenso auf Agar. Rasches Wachsthum in Bouillon. Bei Bruttemperatur gerinnen sie Milch in 20 Stunden, bei Zimmertemperatur in 4 Tagen. Aehnlich wie das Bacterium lactis aërogenes war auch unser Mikrobe für Meerschweinchen pathogen und tödtete dieselben nach subcutaner Injection in 2—4 Tagen.

Die Zuckerlösung war nicht mehr optisch wirksam, doch reducirte sie noch wenig Kupferoxyd in alkalischer Lösung. Der Zucker war also bis auf geringe Spuren zersetzt. Bei der Destillation wurde Alkohol in reichlichen Mengen erhalten. Die Menge des Rohproductes war etwas über 8 ccm und bei der Rectification ging bis auf einen geringen Rest der Alkohol zwischen 77—79° über. In geringer Menge war auch Essigsäure vorhanden. Gefunden wurden in dem Silbersalze 64,55 Proc. Ag. Im Rückstande war viel Bernsteinsäure, daneben auch Milchsäure. Die Menge des in Wasser löslichen erhaltenen Zinksalzes reichte aber für eine Analyse nicht aus; weshalb Herr Dr. Frey den Gährungsversuch mit diesem Mikroben in grösserem Maassstabe wiederholte und fand, dass die hier gebildete Säure Rechtsmilchsäure war. Anaërobiotisch in CO_2 - Atmosphäre findet hierbei in Zuckerlösungen starke Gasentwicklung statt. Das am 14. Tage aufgefangene Gas bestand aus 72,38 Vol.-Proc. CO_2 und 27,61 Vol.-Proc. Wasserstoff.

Bevor wir aus unserer Untersuchung der Dünndarmbacterien Schlussfolgerungen über ihren Antheil an der Zersetzung des Speisebreies daselbst machen, halten wir es für nöthig, einige Worte über die in den anderen Abschnitten des Verdauungsschlauches vorkommenden Spaltpilze vorauszuschicken. Es wird wohl jetzt von Niemandem bezweifelt, dass unser ganzer Verdauungskanal — Mundhöhle, Magen, Dünn- und Dickdarm — constant Mikroben enthält, und aus der Unter-

suchung von Sucksdorff[1]) geht hervor, dass ihre Menge je nach den Nahrungsstoffen und ihrer Zubereitung, d. h. ob sie durch Kochen mehr oder weniger sterilisirt sind, sehr wechseln kann.

Ausführliche Untersuchungen über die Spaltpilze der Mundhöhle liegen von Miller[2]) vor. Miller isolirte eine grosse Anzahl von Mikroben, die ihren Hauptsitz in der Mundhöhle haben. Er fand ferner, dass 5 Spaltpilze der Mundhöhle eine erhebliche Gasentwicklung in zuckerhaltigen Substraten hervorrufen. Wir erwähnen darunter den Micrococcus aërogenes und das Bacterium aërogenes, welche möglicherweise mit einigen von uns isolirten identisch sein könnten. Von den von Raczynski[3]) im Hundemagen nach Fleischnahrung isolirten 3 Bacillenarten könnte vielleicht sein Bacillus geniculatus mit unserem Bacillus liquefaciens ilei identisch sein.

Escherich[4]) fand im Meconium sehr verschiedene Arten und Formen, darunter Bacterien, die in faulenden Flüssigkeiten vorkommen. Sein Befund war:

1. Köpfchenbacterien, nicht rein isolirt,
2. Stäbchen, vielleicht mit dem Bacillus subtilis identisch,
3. ein zierlicher, Gelatine verflüssigender Kettencoccus — Streptococcus coli gracilis,
4. das Bacterium coli commune, selten,
5. eine Anzahl Kokkenarten,
6. ein Hefeart.

Bei Milchkoth dagegen verschwand die Mannigfaltigkeit der Formen. Zwei Arten kamen am constantesten vor: 1. das Bacterium coli commune und 2. das Bacterium lactis aërogenes.

3 der obigen Arten wurden auch im Darmkanal und Koth des Fleischfressers gefunden, und zwar 1. das Bact. coli commune, besonders reichlich in den unteren Darmpartien und im Stuhl der Säuglinge, 2. das Bact. lactis aërogenes, besonders im Dünndarm der Säuglinge, und 3. der vorwiegend im Meconium vorkommende Streptococcus ilei gracilis.

Bezüglich der Mikroben im menschlichen Dickdarm erwähnen wir noch die Arbeit von Bienstock[5]) und William Booker[6]). Der

---

1) Archiv f. Hygiene. IV. Bd. 1886 und Centralbl. f Bacteriol. II. Bd. S. 83.

2) Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. 1884. Nr. 36 u. 38, Jahrg. 1886. Nr. 8, Jahrg. 1888. Nr. 30. Vgl. auch sein Buch „Ueber die Spaltpilze der Mundhöhle".

3) Centralbl. f. Bacteriologie. VI. Bd. S. 112. Jahrg. 1889.

4) Fortschritte der Medicin. III. Bd. Jahrg. 1885.

5) Zeitschr. f. klin. Medicin. VIII. Bd.

6) Referirt im Centralblatt für Bacteriologie. V. Bd. S. 316.

erste Autor isolirte aus den menschlichen Fäces 4 Mikroben, darunter einen, den er als specifischen Erreger der Eiweissgährung betrachtet. Der zweite untersuchte hauptsächlich die Fäces der Säuglinge und fand im normalen Milchkoth das Bact. coli commune in Reincultur. In diarrhoeischen Entleerungen nimmt seine Zahl proportional der Schwere der Erkrankung ab, wofür dann ein dem Bact. lactis aërogenes ähnliches Kurzstäbchen prävalirt.

Von den von uns genauer untersuchten Arten sind es 3, die möglicherweise mit den von früheren Forschern aus dem Darminhalt isolirten identisch sein könnten: der Streptococcus liquefaciens ilei mit dem Streptococcus coli gracilis, das Bacterium Bischleri mit dem Bacterium coli commune und das bei dem Fleischversuch II isolirte Kurzstäbchen mit dem Bacterium lactis aërogenes.

Der Streptococcus liquefaciens ilei unterscheidet sich aber durch zwei Merkmale von dem Streptococcus coli gracilis (Escherich). Er verflüssigt Gelatine schichtweise von oben nach unten und ist für Meerschweinchen pathogen. Der Streptococcus coli gracilis erzeugt eine trichterförmige Verflüssigung der Gelatine und ist nicht pathogen.

Im Aussehen und Wachsthum entspricht das Bacterium Bischleri dem Bacterium coli commune. Das erste bildet aber aus Zucker die optisch inactive, das letzte die optisch active Paramilchsäure. Sie sind also nicht identisch. Aus gleichem Grunde ist es uns fraglich, ob das von C. Gessner[1]) aus dem Duodenum des Menschen isolirte und als Bacterium coli commune bezeichnete Kurzstäbchen nicht vielleicht mit dem Bacterium Bischleri identisch ist.

Was das dritte Kurzstäbchen betrifft, so scheint es uns wirklich mit dem Bacterium lactis aërogenes identisch zu sein. Es sind Kurzstäbchen, etwa 2 μ lang und um etwas weniger breit. Die Grössendurchmesser sind aber nicht constant, manchmal etwas länger, ein anderes Mal fast kreisrund, kokkenähnlich. Sie sind facultativ anaërob, gerinnen Milch bei Bruttemperatur innerhalb 24 Stunden und auf Platten und in Stichcultur haben sie eine grosse Aehnlichkeit mit dem Bacterium lactis aërogenes. Wie schon oben angegeben, zersetzen sie Fleisch nicht, wohl aber vergähren sie Zucker unter Bildung von Alkohol, Bernstein-, Essig- und Milchsäure. Die Bienstock'schen Bacillen haben wir im Dünndarm nicht gefunden. Es war uns daher von Interesse, die im Dickdarm der Patientin, nachdem dieselbe mehr wie 2 Monate lang keine Defäcation hatte, vorhandenen Mikroben zu untersuchen. Der Dickdarm wurde mit steriler Kochsalzlösung vom

1) Referirt im Centralblatt für Bacteriologie. VI. Bd. S. 114. Jahrg. 1889.

Rectum aus ausgespült und nach einigen Minuten Proben der aus dem oberen Ende des Dickdarms herausfliessenden Flüssigkeit entnommen. Mikroskopisch waren darin 3 Arten zu unterscheiden: 1. in der Mehrzahl Streptokokken; 2. Kurzstäbchen häufig; 3. seltener feine Bacillen, wahrscheinlich mit den Bienstock'schen identisch.

Die Bouillonculturen vom Dickdarm aus nahmen bald einen stinkenden Geruch und grüne Fluorescenz an, Beides durch die Streptokokken hervorgerufen. Sie verflüssigten auch Gelatine, die gleichfalls grün fluorescirte.

Das in Reincultur isolirte Kurzstäbchen war nicht verflüssigend und entsprach in seinem morphologischen Verhalten dem Bacterium coli commune. Auf den Platten wuchsen auch Bacillen, die, in Bouillon gezüchtet, Fäulnissgeruch entwickelten, jedoch ohne Fluorescenz.

Zwei Wochen später wurde der Versuch wiederholt, jedoch als die Patientin per rectum Eierklystier erhielt. Mikroskopisch war das Bild nicht wesentlich abweichend von dem bei leerem Dickdarm, nur waren relativ weniger Streptokokken vorhanden. Alle Proben des Dickdarminhalts in Bouillon und Gelatine hatten einen widrigen Fäulnissgeruch und die Mehrzahl der Colonien auf den Platten bestand aus einem nicht fluorescirenden Fäulnissbacillus.

Es geht also aus unserer chemischen und bacteriologischen Untersuchung hervor, dass unter normalen Verhältnissen im menschlichen Dünndarm das Eiweiss in der Regel gar nicht oder ausnahmsweise in ganz geringer Menge zersetzt wird. Die im Dünndarm befindlichen Mikroben zersetzen vorzugsweise die Kohlehydrate unter Bildung von Aethylalkohol, der beiden Milchsäuren, Essigsäure und Bernsteinsäure. Diese Producte sind auch direct aus dem Dünndarminhalt von uns isolirt worden. Das Eiweiss wird nur im menschlichen Dickdarm zersetzt unter Bildung der bekannten, hauptsächlich von uns isolirten Producte. Schon Ewald sagte, auf Grund seiner Beobachtungen an seinen Fistelpatienten, „es sei unzulässlich, eine andere Quelle des Indicans und Phenols, als den unteren Darmabschnitt anzunehmen". Das Gleiche gilt auch bezüglich des Schwefelwasserstoffs und des Methylmercaptans. Zur Illustration dieses Ausspruchs können wir folgende Thatsache anführen. Vor etwas mehr als 10 Jahren wurde auf der hiesigen chirurgischen Klinik versuchsweise statt Phenol das Wismuthnitrat als Antisepticum angewendet. Es war nun interessant, bei den Leichen der mit Wismuth behandelten Patienten zu sehen, wie mit einem scharfen Rande von der Ileocoecalklappe ab die ganze Dickdarmschleimhaut schwarzes sammtartiges Aussehen hatte, während die Schleimhaut des ganzen Dünndarms nur geröthet war. Wie

e Untersuchung zeigte, war die schwarze Färbung der Mucosa durch tstandenes Schwefelwismuth verursacht. Das Fehlen jeder Schwärng auf der Schleimhaut des Ileums ist ein Zeichen, dass daselbst in Schwefelwasserstoff entwickelt wurde.

Das Bild der im Dünndarm vorkommenden Mikroben scheint hon im gesunden Zustande je nach den Nahrungsstoffen und ihrer ıbereitung ein wechselndes zu sein. So constant wie die Leptothrixden im Munde oder das Bacterium coli commune im Dickdarm heinen keine Arten an den Dünndarm gebunden zu sein. Ein chakteristisches Merkmal aber für die den Dünndarm bewohnenden altpilze ist es, dass sie vorzugsweise nicht Eiweiss, sondern Kohledrate zersetzen. Wie viel von den Zuckerstoffen des Dünndarms der acterienzersetzung anheimfällt, können wir nicht genau angeben; ıch wird dies davon abhängig sein, ob die den Zucker energisch rgährenden Mikroben, wie z. B. der Streptococcus ilei oder das Bacrium lactis aërogenes, prävaliren. Die aus dem Zucker entstandenen ganischen Säuren sind es, welche die Acidität des aus dem Magen ommenden Chymus derart vermehren, dass weder das Alkali der alle, noch das des pankreatischen Saftes und der ganzen Dünndarmucosa hinreicht, um den Speisebrei zu neutralisiren. Eine ungefähre orstellung von der Menge des zur Neutralisation der Säuren von der armschleimhaut gelieferten Alkalis geben die Aschenanalysen des peisebreies. Wir haben dieselben sowohl bei vorwiegender Fleischıhrung, als wie auch nach Erbsenmuss ausgeführt und stellen die esultate darüber in beifolgender Tabelle (S. 340) zusammen. Bezügch der Details der einzelnen Bestimmungen bemerken wir Folgendes:

Der zunächst auf dem Wasserbade, sodann bei 100° getrocknete arminhalt lässt sich leicht pulvern und hinterlässt, auf Platinblech rbrannt, eine stark alkalisch reagirende Asche, die mit Salzsäure nter Aufbrausen Kohlensäure entwickelt. Zur Bestimmung des Eisens, er Kieselsäure, der alkalischen Erden und der Alkalien wurden 2,8828 g des Trockenrückstandes nach Fleischgenuss im Platintiegel it möglichster Vorsicht verkohlt, geglüht und die in Wasser löslichen schebestandtheile mit Wasser ausgelaugt, das Filtrat in einer Platinhale verdunstet und schwach ausgeglüht. Die auf dem Filter zuickgebliebene Kohle wurde unter Zusatz von etwas salpetersaurem mmon vollkommen weiss geglüht und nach dem Wägen mit der in asser löslichen Asche vereinigt und in verdünnter Salzsäure gelöst. er Aschegehalt des trockenen Rückstandes betrug hier 8,33 Proc., ovon 2,07 Proc. in Wasser löslich und 6,26 Proc. in Wasser unlösch waren. Die Bestimmung des Eisens, der Kieselsäure und der Basen

geschah nach den üblichen analytischen Methoden. Die Lösung der Chloralkalien wurde so oft eingedampft, bis sie keine Spur von Baryt enthielt. Zur Bestimmung des Chlors, der Schwefel- und der Phosphorsäure wurden 30,9412 g des gleichen Trockenrückstandes, entsprechend 2,5774 g Asche, in 1 proc. Salpetersäure gelöst, vom Ungelösten abfiltrirt und bis zum Verschwinden der Chlorreaction im Filtrat ausgewaschen. Filtrat sammt Waschwasser wurde auf 800 ccm verdünnt und je 200 ccm zur Bestimmung der 3 Säuren verwendet. Durch die Bestimmung der Säuren auf nassem Wege wurde jeder Verlust an Chlor, andererseits ein Plus an Schwefelsäure vom Schwefel des Eiweisses und an Phosphorsäure vom Phosphor des Lecithins vermieden. Auf ganz gleiche Weise wurde die Aschenanalyse im Darminhalt der Patientin nach Ernährung mit Erbsenmuss ausgeführt. Die folgende Tabelle veranschaulicht den Procentgehalt der einzelnen Aschebestandtheile:

	Nach Fleischdiät Gehalt des festen Rückstandes an Asche = 8,33 Proc.	Nach Ernährung mit Erbsen Gehalt des festen Rückstandes an Asche = 8,60 Proc.
	in 100 Theilen Asche gefunden	
CaO	29,58 Proc.	21,71 Proc.
MgO	4,65 "	6,09 "
Na_2O	31,53 "	30,94 "
K_2O	3,83 "	6,45 "
Fe_2O_3	0,31 "	0,44 "
SiO	0,73 "	0,87 "
Cl	7,75 "	4,84 "
SO_3	1,22 "	0,47 "
P_2O_5	14,46 "	10,68 "
	94,06 Proc.	82,49 Proc.

Die erhaltenen Zahlen sind in mancher Hinsicht interessant. In beiden Analysen ist die Summe der Säuren bedeutend kleiner, als wie die Summe der Basen. Nehmen wir an, dass in der ersten Aschenbestimmung sämmtliches Chlor als Kochsalz, die Schwefelsäure als SO_4Na_2 und die Phosphorsäure als PO_4HCa enthalten sei, so bedarf es, um die Mineralsäuren zu binden, 7,7 g Na_2O und 11,40 g CaO. Der Rest der Basen, nämlich 18,18 Proc. CaO, 4,65 Proc. MgO, 3,83 Proc. K_2O und 23,83 Proc. Na_2O, ist an organische Säuren gebunden. Darnach sind 39,54 Proc. der Basen an Mineralsäuren, der Rest mit organischen Säuren gebunden. Vertheilen wir in gleicher Weise die Mineralsäuren an Basen nach Erbsenernährung, so bedarf es zur Bindung der Säuren 4,54 g Na_2O und 8,42 g CaO. Der Rest der Basen: 13,29 Proc. CaO, 6,09 Proc. MgO, 26,4 Proc. Na_2O und 6,4 Proc. K_2O sind an Kohlensäure und organische Säuren gebunden, demnach nur

19,9 Proc. der Basen sind an Mineralsäuren, der Rest an organische Säuren gebunden. Gegenüber den Salzen mit organischen Säuren tritt nicht allein der Gehalt an Kochsalz, sondern auch der aller Mineralsalze zurück. Die Abgabe des Alkali an den Speisebrei ist gewiss eine wichtige und bis jetzt nicht berücksichtigte Function der Darmmucosa und eine richtige Neutralisation des sauren Darminhalts von wesentlicher Bedeutung für die normale Dünndarmverdauung. Liefert die Schleimhaut zu wenig Alkali, so müsste consequenterweise eine Hyperacidität des Darminhalts entstehen, wobei das abgesonderte Mucin sofort, ohne mit Speisebrei sich zu vermischen, auf der Darmschleimhaut niedergeschlagen wird, ebenso auch die Gallensäuren. Es müssten sowohl die Verdauung, wie die Resorbtion leiden, und wir haben in der That gesehen, dass stark diarrhoeischer, dünnflüssiger Darminhalt auch den höchsten Zucker- und Säuregehalt hatte. Umgekehrt würde eine alkalische Reaction des Dünndarminhalts faulige Zersetzung daselbst zur Folge haben. Da das Alkali von der Mucosa als Carbonat geliefert wird, so stammt ein Theil der CO_2 der Dünndarmgase aus der Neutralisation durch den sauren Speisebrei. Der andere Theil, sowie der im Dünndarm auftretende Wasserstoff entstehen durch Gährung des Zuckers.

Dass es die Säuren sind, welche im Magen und Dünndarm nicht allein die Eiweissgährung verhindern, sondern auch die Zersetzung der Kohlehydrate einschränken, das ergeben sowohl die früheren Versuche [1]), als wie auch neuerdings besonders die zu dem Zwecke von uns angestellten. Als wir Bouillon mit so viel Säure versetzten, dass sie titrimetrisch bestimmt 1 pro mille Milch- oder Essigsäure enthielt, und sie dann mit den von uns aus dem Dünndarm isolirten Bacterien inficirten, war die Flüssigkeit bei Bruttemperatur 2 Tage lang klar und das Wachsthum blieb gänzlich aus. Von hier aus in Nährgelatine übergeimpft, waren sie alle noch lebensfähig. Die beiden Säuren von obiger Concentration haben sie nicht abgetödtet und wirkten nur entwicklungshemmend.

In scheinbarem Widerspruch dazu ist die Thatsache, dass nicht allein im Darm, wo der Säuregrad auf Essigsäure bezogen durchschnittlich 1 pro mille beträgt, sondern auch im Magen, wo die freie Salzsäure noch stärkere antiseptische Wirkung ausübt, zahlreiche Spaltpilze vorkommen. Auch hat der Eine [2]) von uns durch Versuche an

1) N. Sieber, Journ. f. prakt. Chemie. XIX. Bd. S. 433. 1879 und Wilhelm Thol, Ueber den Einfluss nicht aromatischer, organischer Säuren auf Fäulniss und Gährung. Inaug.-Diss. Greifswald 1885.

2) Journal for Anatomy and Physiologie. Vol. XXI.

Hunden, die bekanntlich einen stärkeren Säuregehalt im Magen als der Mensch haben, gezeigt, dass verschiedenartige Bacterien, wie z. B. der Micrococcus tetragenus, Staphylococcus aureus und der Bacillus der Kaninchensepticämie, den Magen lebensfähig passiren und aus dem Dünndarminhalt isolirt werden können. Kommabacillen zeigten eine grössere Empfindlichkeit, doch gelang es, auch diese lebendig aus dem Dünndarm zu erhalten.

Der Grund hiervon ist nach unserer Ansicht zunächst darin zu suchen, dass verschiedene Mikroben gegen Säureeinwirkung verschieden empfindlich sind. Im Allgemeinen sind diejenigen, welche Kohlehydrate zersetzen, resistenter als die, welche die Eiweissgährung bewirken. Von den mit der Nahrung aufgenommenen Mikroben wird sicher ein grosser Theil davon im Magen vernichtet. Die schädliche Einwirkung der Säure findet auch im ganzen Dünndarm statt, so dass wir bei wiederholten Ueberimpfungen aus dem Dünndarminhalt nie fäulnissbewirkende Bacterien isoliren konnten, was doch aus dem Dickdarm der gleichen Frau so leicht möglich war. Offenbar gelangen in den Dickdarm nur vereinzelte Sporen der Eiweissgährung bewirkenden Mikroben, die sich dort einnisten und vermehren. Es kann sein, dass ausnahmsweise der Dickdarminhalt sauer reagirt. So oft wir frische Fäces gesunder und kranker Menschen untersuchten, war die Reaction alkalisch.

Eine zweite Ursache, weshalb vereinzelte Spaltpilze der schädlichen Einwirkung der Säure entgehen, ist mehr mechanischer Natur. Man kann bei Thieren, namentlich bei grösseren Pflanzenfressern, wie z. B. bei Pferden, die nach reichlichem Futter durch Verblutung getödtet wurden, leicht constatiren, dass die Magenschleimhaut hier stark sauer reagirt, und die gleiche Reaction hat auch der der Wandung anliegende Speisebrei. Untersucht man aber von der Wandung schon entferntere Stellen, oder prüft den Speisebrei aus der Mitte der Magenhöhle, so reagirt derselbe entweder neutral oder gar alkalisch. Nicht alle Theile des Speisebreies kommen durch die peristaltische Bewegung in derart innige Berührung mit der Schleimhaut, dass die Säure derselben die in den einzelnen Partikelchen vorhandenen Spaltpilze abtödten könnte. Dass die Galle und die Gallensäuren keine erhebliche antiseptische Wirkung haben, ist ebenfalls von Einem von uns gezeigt worden (Macfadyen l. c.). Auch wuchsen die von uns isolirten Darmbacterien sehr üppig auf Nährgelatine, der 2 Proc. Galle zugesetzt wurden.

Bei unserer Patientin wurde erst am 13. November, also genau ½ Jahr nach Anlegung der Fistel, durch Prof. Kocher der Dünn-

darm mit dem Dickdarm wieder vereint. Die Heilung verlief sehr günstig, am 9. Tag nach der Operation erfolgte der erste Stuhlgang per rectum, die Frau befand sich anhaltend wohl und nachdem sie noch am 19. December der kantonalen Aerztegesellschaft vorgestellt war, wurde sie als geheilt entlassen. 6 Monate also war bei dieser Frau der Dickdarm ausser Thätigkeit gesetzt; denn abgesehen von einzelnen Klystieren von Pepton und Eiern, die ihr dargereicht wurden, um die Resorbtion vom Dickdarm aus zu untersuchen, war derselbe von der Verdauung ausgeschlossen. Interessant ist es, zu erfahren, wie viel von der Nahrung im Magen und Dünndarm verdaut und resorbirt wird und welchen Antheil daran der Dickdarm hat. Die Patientin erhielt täglich:

in	260 g Brod	16,2 g	Eiweiss =	2,6 g	Stickstoff [1])
=	100 g Fleisch . . .	20,8 g	= =	3,33 g	= [2])
=	200 g Griesbrei . .	3,21 g	= =	0,514 g	= [3])
=	2 Eier	12,55 g	= =	2,0 g	= [4])
=	20 g Pepton . . .	9,57 g	= =	1,53 g	= [5])
=	100 g Milch. . . .	3,41 g	= =	0,547 g	= [6])
=	1050 g Bouillon. . .	5,0 g	= =	0,081 g	= [7])
	in Summa:	70,74 g	Eiweiss =	10,602 g	Stickstoff.

Bei dieser Diät war der Stickstoffgehalt im Trockenrückstande des Darminhalts nach den oben mitgetheilten Zahlen 5,39 und 6,78 Proc., im Mittel also 6,08 Proc. Durch die Fistel flossen bei dünnflüssigem Inhalt im Maximum 550 g mit 4,9 Proc. festen Stoffen; bei dickbreiigem 232 g mit 11,23 g festem Rückstand. Der durchschnittliche Gehalt an festen Stoffen war also in 24 Stunden = 26,5 g und darin 1,61 g Stickstoff = 10,06 g Eiweiss. Da nun die Frau in ihrer Nahrung täglich 70,74 g Eiweiss erhielt, so folgt daraus, dass nur der 7. Theil des Nahrungseiweisses oder genau 14,25 Proc. für die Ver-

1) Nach J. König, Die menschlichen Nahrungsmittel. S. 335.

2) In dem Fleisch, wie es die Patientin erhielt, von uns bestimmt.

3) Auch hier haben wir den Stickstoff direct bestimmt und durch Multiplication mit dem Coëfficienten 6,25 das Eiweiss berechnet.

4) Ein Ei = 50 g und darin der Eiweiss- und Stickstoffgehalt nach König, l. c. S. 178.

5) Nach einer Analyse von Pouchet, die der Originalverpackung des „Pepton Kemmerich" beigelegt ist.

6) Vgl. König, l. c. S. 203.

7) Die Fleischbrühe (Bouillon), die unsere Patientin bekam, enthielt 2,5 Proc. festen Rückstand und 0,162 Proc. Stickstoff. Wir nehmen an, es sei darin nur die Hälfte des gefundenen Stickstoffs in Form von Eiweiss und Pepton, die andere in Form von Fleischbasen (Kreatin u. s. w.) enthalten, daher 0,081 g N = 5,0 g Eiweiss.

dauung und Resorbtion im Dickdarm übrig blieb, während 85,75 Proc. vom Magen und Dünndarm aus resorbirt wurden. Kohlehydrate wurden nicht in dem Maasse resorbirt; sie unterliegen der Zersetzung im Dickdarm und dann auch in erheblichem Grade durch die Gährungsmikroben. Bei einigermaassen grösserer Zufuhr werden sie unverändert ausgeschieden, wie dies aus dem Befund nach Eingabe von Erbsenmuss hervorgeht. Aehnlich verhalten sich die Kohlehydrate nach den bekannten Analysen von Bischoff und Voit[1]) im Darm des Fleischfressers. Bei reiner Fleischkost entleerte ihr kräftiger Versuchshund in 24 Stunden 27—40 g Koth, dessen fester Rückstand etwa 12,9 g betrug, selbst wenn die Fleischmenge zwischen 500—2500 g schwankte. Der Fleischkoth ist dunkelschwarz, zäh wie Pech oder fest und wird nur in mehrtägigen Intervallen entleert, während bei Brodkoth täglich wenigstens 1 mal eine Defäcation stattfand. Auf Fütterung mit Brod wird sehr viel mehr Koth entleert, an festen Bestandtheilen $^1/_6$—$^1/_8$ der Nahrung betragend. So kamen in der ersten Versuchsreihe von Bischoff und Voit auf den Tag nach 857 g verfütterten Brodes mit 460 g festen Theilen 377 g Koth mit 76 g festen Theilen, also auf 100 g Brod 16,6 g Koth. Das Aussehen des Brodkothes ist gelbbraun, krümelig; er reagirt stark sauer und färbt sich mit Jodlösung intensiv blau. Die procentische Zusammensetzung des Brodkothes, verglichen mit der des Brodes, ergiebt auch, dass der Brodkoth nahezu unverändertes Brod ist, das der Verdauungsapparat nicht zu bewältigen vermochte, während die Zusammensetzung des Fleischkothes weit davon differirt, wie aus folgender Zusammenstellung ersichtlich:

	Brod in Proc.	Brodkoth in Proc.	Fleisch in Proc.	Fleischkoth in Proc.
C	45,51	47,39	51,95	43,44
H	6,45	6,59	7,18	6,47
N	2,39	2,92	14,11	6,50
O	41,63	36,08	21,37	13,58
Salze	4,12	7,02	5,39	30,01

Wir haben bei unserer Patientin durch Klystiere vom Rectum aus zu bestimmen gesucht, wie viel von eingeführten Nahrungsstoffen im Dickdarm zurückgehalten und resorbirt wird. Zur Injection kamen das Pepton von Kemmerich und Eier mit physiologischer Kochsalzlösung zu einem Brei angerührt. Von wesentlicher Bedeutung war

1) Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers. Leipzig u. Heidelberg 1860. S. 290.

dabei die Menge der injicirten Flüssigkeit, indem bei grösseren Mengen dieselbe durch die obere (Ileocoecal-)Fistel ausfloss. So erhielt die Patientin am 28. Juni 100 g Pepton in 100 ccm Wasser gelöst in 2 Portionen in Form von Klystier. Ein Theil ist durch die Fistelöffnung ausgeflossen. 6 Stunden nach der Injection wurden etwa 30 g Fäces entleert, alkalisch reagirend, von dem specifischen Geruch nach Skatol mit zahlreichen Trippelphosphatkrystallen. Bei Wiederholung des Versuchs erhielt daher die Frau nur 80 g Pepton in 80 ccm physiologischer Salzlösung gelöst in 2 Portionen in einem Zeitintervall von 4 Stunden. Jetzt wurde die ganze injicirte Peptonmenge zurückbehalten und auch in den nächsten Tagen fand keine Entleerung vom Rectum aus statt. Das Gleiche war der Fall am 19. Juli, wo die Patientin 5 Eier (mit 0,6 proc. NaCl-Lösung zu einem Brei angerührt und auf 250 ccm gebracht) in 3 Portionen per rectum erhielt. Auch jetzt floss nichts von der oberen Dickdarmöffnung aus und die Frau hatte keine Stuhlentleerung. 30—40 g Eiweiss wurden also im Dickdarm zurückbehalten und resorbirt.

Durch unsere Untersuchung wird eine vor mehreren Jahren von Pasteur[1]) angeregte Frage, über die Nothwendigkeit der Spaltpilze bei der Zersetzung der Nahrungsstoffe im Darmkanal, zunächst für den Menschen in verneinendem Sinne beantwortet. Pasteur berichtete an die Pariser Akademie über Versuche von E. Duclaux, das Keimen pflanzlicher Samen, welche von Mikroben befreit und in sterilisirten Nährboden ausgesät wurden, betreffend. Der Nährboden enthielt keine salpetersauren und salpetrigsauren Salze und kein Ammoniak, sondern war mit sterilisirter Milch und in anderen Versuchen mit sterilisirtem Rohrzucker oder Stärkekleister getränkt. Den Pflanzensamen wurden also keine einfachen Kohlen- und Stickstoffverbindungen, wie wir sie als nothwendig zu ihrem Wachsthum kennen, sondern complexe organische Verbindungen, wie sie eben in der Milch enthalten sind, geboten. Das Resultat dieser Versuche war, dass nach 1—2 monatelangem Verweilen der Samen in solchem Nährboden und bei Abhaltung von Mikroorganismen aus der Luft die Milch unverändert blieb. Sie war nicht einmal coagulirt und ihr Caseïn nach wie vor durch Säure fällbar.

Die ausgesäten Samen verhalten sich genau so wie bei den bekannten Culturen von Boussingault in destillirtem Wasser. Ihr Trockengewicht wurde immer geringer, und zwar um so mehr, je länger der Keimling in dem Boden vegetirte. Auch als der sterilisirte

1) Compt. rend.. T. 100. p. 66.

Boden mit Candiszucker oder Stärkekleister getränkt wurde, blieb das Wachsthum der Pflanzen aus. Duclaux schliesst mit Recht daraus, dass das Wachsthum und Leben der Pflanzen im Boden nur bei Gegenwart der Mikroben möglich ist, welche die noch immer complicirt zusammengesetzten Bestandtheile des Düngers in die einfachsten Verbindungen, wie Kohlensäure, Wasser, Ammoniak, salpeter- und salpetrige Säure verwandeln und sie erst so für den Pflanzenkeimling verwerthbar machen.

Pasteur knüpfte an die Mittheilung Duclaux's folgende Bemerkungen: „Seit Jahren habe ich oft mit jüngeren Gelehrten meiner Umgebung darüber gesprochen, wie interessant es wäre, ein junges Thier (Kaninchen, Meerschweinchen, Hund, Huhn) von der Geburt ab mit reinen Nährstoffen zu ernähren, darunter meine ich Nährstoffe, die künstlich und vollständig von allen Mikroben befreit wären.

Ohne etwas Bestimmtes voraussagen zu wollen, verhehle ich nicht, dass, wenn ich Zeit hätte, diese Versuche auszuführen, ich sie unternehmen würde mit dem vorgefassten Gedanken, dass das Leben unter diesen Bedingungen unmöglich wäre.

Sollten sich in ihrem Laufe derartige Versuche vereinfachen lassen, dann könnte man vielleicht probiren, zu erforschen, wie sich die Verdauung durch systematischen Zusatz zu den reinen Nährstoffen von diesen oder jenen der verschiedenen Mikroben gestalten würde.

Ohne erhebliche Schwierigkeiten würde sich zu derartigen Experimenten das Hühnerei eignen. Man müsste in dem Moment vor dem Auskriechen das Ei aufs Sorgfältigste von jedem Staub reinigen und das ausgekrochene Huhn sofort in einen von allen Mikrobenkeimen freien Raum bringen, in einen Raum, in welchen man reine Luft einleiten und reine Nahrung (Wasser, Milch, Körner) hineinbringen könnte.

Sei nun das Resultat positiv, d. h. die oben ausgesprochene Voraussicht bestätigend, oder negativ, selbst im umgekehrten Sinne, d. h. dass dann das Leben leichter und selbstthätiger wäre, auf alle Fälle wäre die Ausführung des Versuchs von hohem Interesse.“

Der Eine von uns [1]) hat schon damals sich dahin ausgesprochen dass der Satz: „Kein Pflanzenleben in der Natur ohne das Leben der Mikroben“, wohl von Niemandem bezweifelt wird. Was dagegen die von Pasteur proponirten Versuche betrifft, glaubte er, wenigstens bezüglich der Wirbelthiere, behaupten zu können, dass die von Pasteur hierüber vorgefasste Meinung eine irrige ist.

---

1) M. Nencki, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XX. Bd. S. 387. Jahrg. 1885.

Wir haben gesehen, dass der vom Magen kommende saure Speisebrei im Dünndarm nicht neutral oder alkalisch wird, sondern seine saure Reaction bis zur Ileocoecalklappe behält. Infolge der sauren Reaction bleibt die Eiweisszersetzung durch Mikroben meistens gänzlich aus oder findet nur an einzelnen Tagen in kaum merklicher Weise statt. Selbst die Einwirkung des Pankreatins auf Eiweiss im Dünndarm wird durch die Säure geschwächt. Die durch Digestion von Trypsin mit Eiweiss in vitro leicht erhältlichen Spaltungsproducte des letzteren — Leucin und Tyrosin — waren im Dünndarminhalt nicht aufzufinden. Die Zersetzung des Speisebreies durch die Mikroben ist hier auf die Kohlehydrate beschränkt, wobei aus Zucker die beiden Milchsäuren, Essigsäure, Bernsteinsäure, Kohlensäure, Aethylalkohol und Wasserstoff entstehen, und wie unsere Aschenanalysen beweisen, ist es eine wichtige Function der Dünndarmmucosa, fortwährend Alkalicarbonat zu liefern, um die durch Gährung des Zuckers entstandenen Säuren zu neutralisiren. Nun wird aber schwerlich Jemand behaupten, dass diese Gährungsproducte für den Unterhalt unseres Lebens nothwendig sind. Vielmehr ist es als Verlust zu betrachten, dass ein Theil der durch das pankreatische Enzym aus Stärke entstandenen Dextrose nicht resorbirt wird, sondern den parasitären Spaltpilzen als Nahrung dient. Die Anhänger der absoluten Alkoholabstinenz müssen es beklagen, dass durch die von uns untersuchten Mikroben des Dünndarms und das Bacterium commune des Dickdarms eine merkliche Menge Alkohol in unserem Leibe entsteht und dass wir infolge dessen nie vollkommene Temperenzler sein können. Die etwaige Spaltung des Fettes durch Spaltpilze kommt hier nicht in Betracht. Der Eine von uns [1]) hat gezeigt, dass die Gegenwart von Spaltpilzen die Fettzerlegung im Darm nicht wesentlich beeinflusst. Durch die schönen Untersuchungen von Immanuel **Munk** wissen wir übrigens, dass etwa 90 Proc. des Nahrungsfettes als Neutralfett resorbirt werden und dass freie Fettsäuren schon in der Darmwand zu Neutralfett werden. Gerade mit Rücksicht auf die Arbeiten **Munk**'s glaubten wir von einer eingehenden Untersuchung der Zusammensetzung des Fettes im Darminhalt unserer Patientin absehen zu dürfen.

Volle 6 Monate hat die Frau mit Ausschluss der Dickdarmverdauung gelebt. Sie hat dabei an Körpergewicht zugenommen und, wie aus der folgenden Tabelle (S. 348) über die tägliche Harnstoffausscheidung ersichtlich ist, vermehrte sich der Stickstoffumsatz stetig. Die heruntergekommene Patientin hat anfänglich Eiweiss angesetzt

---

1) Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. XX. Bd. S. 374.

und erst allmählich näherte sich die Stickstoffausfuhr im Harn der Stickstoffzufuhr durch die Nahrung. Da eine erhebliche Zersetzung des Speisebreis durch die Mikroben erst im Dickdarm stattfindet, der im vorliegenden Falle ausgeschlossen war, so ist es bewiesen, dass wir ohne Mithülfe der Spaltpilze die Nahrungsstoffe einzig durch unsere Verdauungssäfte derart modificiren und zur Resorbtion vorbereiten, wie es für die zweckmässige Erhaltung des Lebens nothwendig ist.

Gleich wie im Magen, so auch im Dünndarm wirkt die darin enthaltene Säure auf die Mikroben entwicklungshemmend und es ist gewiss ein Vortheil für unsere normale Verdauung, dass wenigstens in den oberen Abschnitten des Verdauungsschlauches die Mitwirkung der Spaltpilze an der Zersetzung des Speisebreis dadurch eingeschränkt ist. In pathologischen Fällen kann die saure Reaction des Speisebreis nicht allein im Dünndarm, sondern sogar im Magen alkalisch werden und die faulige Zersetzung des Speisebreis gehört zu den schwersten Störungen der Magenverdauung. Betrachtet man aber die Gährungsproducte des Eiweisses im Dickdarm, wie das Indol, Skatol, Phenol, Milchsäuren, flüchtige Fettsäuren, aromatische Säuren, daneben Ammoniak und die organischen Basen, ferner die Gase: Kohlensäure, Wasserstoff, Methan, Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan, so ist unschwer einzusehen, dass alle diese Producte keine Nahrungsstoffe sind. Der Organismus bedarf ihrer nicht, sie sind ihm im Gegentheil, sobald sie in grösserer Menge im Darm entstehen, schädlich und lästig. Was wir für den Menschen durch unsere Untersuchung als bewiesen erachten, gilt wohl auch für andere Wirbelthiere, obgleich hier die Verhältnisse, z. B. bei den Pflanzenfressern und namentlich den Wiederkäuern, wo schon im Pansen die Gährung der Nahrungsstoffe stattfindet, complicirter sind und scheinbar für die Nothwendigkeit der Mikroben sprechen.

Tabelle über die Harnstoffausscheidung der Patientin M. Spycher vom 15. Juni bis 2. August 1890.

(Die Harnstoffbestimmungen wurden nach Hüfner's Methode ausgeführt.)

Tag	24 stündige Harnmenge in ccm	Reaction	Spec. Gew.	Harnstoff in Proc.	Harnstoff in 24 Stunden in g
15. Juni	1260	sauer	[illegible]	[illegible]	[illegible]
16. „	1100	„		[illegible]	[illegible]
17. „	ein Theil verloren gegangen				
19. „	1510				

Tag	24 stündige Harnmenge in ccm	Reaction	Spec. Gew.	Harnstoff in Proc.	Harnstoff in 24 Stunden in g
20. Juni	830	sauer	1017	1,564	12,981
21.	1010	=	1010	0,85	8,58
22.	1220	=	1013	1,081	13,18
23. =	1240	=	1012	1,002	12,42
24. =	1730	=	1010	0,73	12,62
25. =	1150	=	1015	1,19	12,07
26. =	1020	=	1020	1,56	15,9
27. =	780	=	1017	1,644	12,82
28. =	1375		1015	1,394	19,23
29. =	1058	=	1012	0,9234	9,76
30. =	1060	=	1013	0,9234	9,78
1. Juli	782	=	1021	1,64	14,62
2.	1225	=	1015	1,199	14,68
3. =	1450	=	1015	1,21	17,59
4. =	1390	=	1012	1,259	16,87
5. =	1000	=	1013	1,035	10,35
6. =	1800	=	1010	0,772	13,89
7. =	710	=	1020	1,56	11,07
8. =	1485	=	1013	1,12	16,63
9. =	1485	=	1013	1,07	15,88
10. =	920	=	1019	1,88	17,29
11. =	1200	=	1014	1,22	14,73
12. =	1260	=	1014	0,871	10,97
13. =	1080	=	1012	1,028	17,27
14. =	1156	=	1014	1,24	14,33
15. =	1005	=	1017	1,624	16,32
16. =	955	=	1017	1,87	16,87
17. =	1170	=	1015	1,42	16,66
18. =	700	=	1025	1,59	11,13
19. =	1005	=	1020	1,59	15,97
20. =	1500	=	1015	0,877	13,15
21. =	1080	=	1013	1,038	11,24
22. =	1460	=	1014	1,19	17,40
23. =	1225	=	1018	1,57	19,23
24. =	2004	=	1010	0,913	18,84
25. =	2030	=	1010	0,786	15,96
26. =	1260	=	1012	1,16	14,61
27. =	1630	=	1013	1,09	17,76
28. =	985	=	1013	1,33	13,10
29. =	1690	=	1011	1,20	20,28
30. =	1020	=	1014	1,36	13,91
31. =	1230	=	1014	[illegible]	15,12
1. Aug.	1540	=	1013	1,37	[illegible]
2. =	890	=	1020	2,088	[illegible]

prak-

…t, denn

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IV.

Fig. 1. Dünndarminhalt der Patientin nach Fleischnahrung.

Fig. 2. Dünndarminhalt nach vorwiegend stärkemehlhaltiger Nahrung; das Präparat mit Jod behandelt.

Tafel V.

Fig. 1. a) Tiefere Colonie auf der Gelatineplatte des Bacterium Bischlori bei schwacher Vergrösserung. b) Die einzelnen Mikroben in Reincultur bei starker Vergrösserung.

Fig. 2. a) Oberflächliche Colonie des Bacterium ilei Frey. b) Reincultur der Bacterien.

Fig. 3. a) Oberflächliche Colonie des Bacillus liquefaciens ilei. b) Die einzelnen Stäbchen in Reincultur.

Fig. 4. a) Braungefärbte Colonien auf der Gelatine des Bacterium ovale ilei. b) Reincultur der Bacterien.

Fig. 5. a) Gelatinecolonien des mit dem Bacterium lactis aërogenes (Escherich) wahrscheinlich identischen Kurzstäbchens. Oberflächlich weisse, glänzende, in den tieferen Schichten gelblich-weisse runde Punkte. b) Reincultur des Kurzstäbchens.

Fig. 6. Reincultur des Bacillus gracilis ilei.

Fig. 7. Der Streptococcus ilei liquefaciens.

Die Colonien auf der Tafel V sind nach den Bildern mit Zeiss Ocular IV, Objectiv A, die Reinculturen nach Ocular IV, homogene Immersion 1/12 gezeichnet.

XXV.

Ueber Anilinfarbstoffe als Antiseptica.

Von

Prof. J. Stilling
in Strassburg.

Ich habe in meiner zweiten Mittheilung über „Anilinfarbstoffe als Antiseptica u. s. w." Kremianski als denjenigen bezeichnet, der die antibacterielle Wirkung dieser Stoffe zuerst gekannt und auch praktisch für die Behandlung der Tuberculose anzuwenden versucht habe. Jedoch ist dies ein Irrthum, bedingt durch die in medicinischen Zeitschriften, wie in der „Lancet", vorkommende Verwechselung zwischen Anilin und Anilinfarbstoffen. Kremianski hat Anilinöl angewandt.

Schon im Alterthum hat man in der Medicin Indigo zur Heilung von Geschwüren empfohlen.

Von den Neueren ist wohl Billroth der Erste gewesen, der die antibacterielle Wirkung dieser Substanzen kannte. Ein dänischer Ophthalmologe, Wanscher[1]), sagt darüber in einem Aufsatz über das Pyoctanin Folgendes: „Nach meiner Meinung hat man in einer 1 pro mille Lösung des blauen Pyoctanins ein Mittel, das Billroth's zuerst 1883 ausgesprochene Hoffnung erfüllt, die nämlich, einen Farbstoff zu finden, der seine besondere Bacterie auffindet und tödtet, aber die Gewebe in Frieden lässt."

Behring[2]) giebt an, dass Koch schon seit mehreren Jahren ihn auf die antiseptische Wirkung der Anilinfarbstoffe aufmerksam gemacht habe, eine Thatsache, die recht wichtig ist gegenüber einigen Autoren, die die antiseptische Wirkung als eine schwache bezeichnen oder ganz leugnen.

Von der Kenntniss der antiseptischen Wirkung bis zu der praktischen Anwendung ist allerdings nun noch ein weiter Schritt, denn

1) Kopenhagen. Hospitals-Tdende. October 1890.
2) Zeitschr. f. Hygiene. IX. Bd. S. 3. 1890.

die antiseptische Wirkung genügt nicht allein, um infectiöse Processe zu heilen.

Es ist die Ungiftigkeit dieser Stoffe, ihre leichte Löslichkeit und Diffusionsfähigkeit, vor Allem aber ihre Unfähigkeit Eiweiss zu coaguliren, welche ihnen ihre Bedeutung verleiht, die jetzt wohl schwerlich geleugnet werden kann.

Von den Anilinfarbstoffen ist nicht etwa derjenige für die Anwendung am geeignetsten, der die grösste antibacterielle Wirkung hat.

Gewisse grüne Anilinfarbstoffe z. B. haben die grösste antibacterielle Wirkung in der Cultur, am wirksamsten fand ich ein Brillantgrün bei den Untersuchungen, die ich mit meinem botanischen Mitarbeiter angestellt habe. Auch die von Behring angeführten blauen Stoffe (Dahlia, Cyanin) waren damals mit in den Kreis der Prüfung gezogen.

Als Pyoctanine habe ich aber nach Durchprüfung aller dieser Stoffe diejenigen bezeichnet, welche die zur antibacteriellen Wirkung im lebenden Organismus nothwendigen genannten Eigenschaften möglichst vereinigen. Das gelbe Pyoctanin (Auramin) ist nur ein relativ schwaches Antisepticum, allein wegen seiner grossen Löslichkeit und Diffusionsfähigkeit ist dasselbe für manche Krankheitsfälle anderen, stärker antiseptischen Stoffen dennoch vorzuziehen.

Was die blauen Pyoctanine anlangt, so bin ich die ganze Zeit über beschäftigt gewesen, die wirksamsten herauszusuchen. Die von E. Merck als P. caeruleum gelieferten Stoffe sind daher jetzt einheitlich und gleichmässig geworden, was anfangs nicht der Fall sein konnte. Das jetzt von E. Merck gelieferte P. caeruleum ist das salzsaure Salz des reinen Hexamethylpararosanilins.

Noch wirksamer indessen ist die entsprechende Aethylverbindung, das salzsaure Salz des Hexaäthylpararosanilins. Ich bezeichne dasselbe der Kürze halber als Aethylpyoctanin, unter welchem Namen es von der Firma Merck jetzt ebenfalls in die geeigneten Formen gebracht wird.

Dieser Stoff besitzt die grösste Färbekraft von allen von mir untersuchten Farbstoffen, er löst sich in Wasser in jedem Verhältniss. In den Körpergeweben haftet er viel länger als die übrigen Stoffe. Träufelt man einem weissen Kaninchen einen Tropfen einer 1 pro mille Lösung in das Auge, so findet man am anderen Tage die Iris noch blau gefärbt. In den Glaskörper injicirt, hält sich die Färbung des inneren Auges wochenlang ohne jede Reizung. In die menschliche Conjunctiva geträufelt, hält sich die blaue Färbung mindestens 1 Tag lang.

Die Entwicklung des Staphylococcus pyogenes aureus wird in Nährbouillon, welcher das Aethylpyoctanin im Verhältniss von 1 : 3 Mil-

nen zugesetzt ist, völlig aufgehoben. Grössere Verdünnungen habe ı bei meinen Versuchen als überflüssig nicht benutzt, es kann sehr hl sein, dass sie noch ebenso wirksam sind.

Die Entwicklung des Micrococcus tetragonus wurde schon durch 2 Millionen aufgehoben, schwächere Lösungen habe ich nicht anwandt.

Auch andere pathogene Bacterien habe ich mit diesem Stoff ch nicht geprüft, da es in erster Linie der Staphylococcus aureus , auf den es ankommt.

Die Resultate, welche ich in der augenärztlichen Praxis mit dem thylpyoctanin erhalten habe, sind ausserordentlich zufriedenstellende. njunctivitis heilt in der Regel in 1 Tag, Hornhautgeschwüre in der gel in 1—2 Tagen, in schwereren Fällen beansprucht die Heilung türlich längere Zeit, ist aber im Vergleich mit den bisher gebräuchhen Behandlungsmethoden immer eine sehr kurze.

Es ist meine feste, durch jetzt sehr zahlreiche Erfahrungen beündete Ueberzeugung, dass in den Anilinfarbstoffen uns diejenigen ıbstanzen gegeben sind, mit denen eine grosse Anzahl infectiöser ocesse erfolgreich zu bekämpfen ist. Die Zukunft wird lehren, es mit Erfolg gelingen wird diese Stoffe auch in die Blutbahn nzuführen. Da sich die Kerne der Blutkörperchen damit färben ıd der Stoff unverändert mit dem Harn ausgeschieden wird, so ist e Meinung Behring's, dass er durch Reduction innerhalb des Orgasmus unwirksam gemacht werde, wohl schwerlich richtig.

Wenn die Anilinfarbstoffe sich innerhalb des Organismus unirksam erweisen, so kommt dies vielmehr daher, dass sie sehr rasch ieder ausgeschieden werden. Immunität im Sinne der von Behng und Kitasato ausgeführten Versuche lässt sich natürlich nicht it Anilinfarbstoffen erzeugen, dazu gehören Substanzen, die innerlb des Organismus längere Zeit bleiben. Dagegen sind Wunden hr wohl gegen Infectionen zu schützen, so lange die Anilindecke lt, und auch bei gewissen Schleimhautaffectionen dürfte dies gelten.

Wenn man genöthigt ist, bei der Behandlung einer Krankheit ıf die entwicklungshemmenden Eigenschaften des Pyoctanins zu rechn, so folgt demnach, dass eine öfter wiederholte Anwendung nothendig ist. Es ist dies nicht immer der Fall, wenn nur die keimdtende Wirkung in Betracht kommt.

Es ist weiter von Interesse, zu untersuchen, ob in verschiedenen rankheitszuständen nicht auch verschiedene Anilinfarbstoffe zu verenden seien, eine Frage, die ich in meiner nächsten grösseren Verfentlichung ausführlich zu behandeln gedenke. Der Kürze halber

wird für alle solche Stoffe der Name Pyoctanin immer am passendsten bleiben. Dies um so mehr, als nach den Untersuchungen von Buchner dieser Name noch passender ist, als ich selbst voraussehen konnte, da nicht nur die Eiterbacterien selbst, sondern auch die von ihnen producirten Toxine durch die bisher in der Praxis bewährten Anilinfarbstoffe unwirksam gemacht werden.

XXVI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

87. Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels.

Von

O. Schmiedeberg.

Die Chemie der thierischen und pflanzlichen Gewebe ist die Grundlage aller biologischen Wissenschaften, denn sie vermittelt das Verständniss der Ernährungs-, Wachsthums- und Functionsvorgänge in den einzelnen Organen. Wegen dieser umfassenden Bedeutung betheiligen sich an ihrer Erforschung die Vertreter aller biologischen Disciplinen: Physiologen, physiologische Chemiker, Morphologen und Pathologen. Diesen Disciplinen schliesst sich auch die Pharmakologie an, zumal dieselbe im wahren Sinne des Wortes eine chemische Physiologie ist, weil sie mit chemischen Agentien am lebenden Organismus physiologische Reactionen ausführt.

Der chemische Aufbau der Gewebe richtet sich nach den Zwecken und Zielen der letzteren. Je einfacher sich diese gestalten, desto homogener kann das Baumaterial sein. In den Binde-, Umhüllungs- und Gerüstsubstanzen des thierischen Organismus spielen sich blos Ernährungs- und Wachsthumsvorgänge ab. Sie bieten daher eine grössere Aussicht, durch die Erkenntniss ihrer chemischen Zusammensetzung zum Verständniss ihrer Lebensvorgänge zu gelangen, als Nerven, Muskeln und Drüsen, denen ausserdem specifische Functionen zugetheilt sind und die deshalb eine complicirtere chemische Structur erfordern.

Unter den Bestandtheilen solcher Gerüstsubstanzen finden sich auch stickstoffhaltige Derivate der Kohlehydrate, die im pflanzlichen Organismus nicht vertreten zu sein scheinen. Sie werden nicht mit der Nahrung zugeführt, sondern entstehen auf synthetischem Wege im Organismus selbst und beanspruchen deshalb ein eigenartiges Interesse. Diese Aufmerksamkeit ist dem Chitin, dieser

und erst allmählich näherte sich die Stickstoffausfuhr im Harn der Stickstoffzufuhr durch die Nahrung. Da eine erhebliche Zersetzung des Speisebreis durch die Mikroben erst im Dickdarm stattfindet, der im vorliegenden Falle ausgeschlossen war, so ist es bewiesen, dass wir ohne Mithülfe der Spaltpilze die Nahrungsstoffe einzig durch unsere Verdauungssäfte derart modificiren und zur Resorbtion vorbereiten, wie es für die zweckmässige Erhaltung des Lebens nothwendig ist.

Gleich wie im Magen, so auch im Dünndarm wirkt die darin enthaltene Säure auf die Mikroben entwicklungshemmend und es ist gewiss ein Vortheil für unsere normale Verdauung, dass wenigstens in den oberen Abschnitten des Verdauungsschlauches die Mitwirkung der Spaltpilze an der Zersetzung des Speisebreis dadurch eingeschränkt ist. In pathologischen Fällen kann die saure Reaction des Speisebreis nicht allein im Dünndann, sondern sogar im Magen alkalisch werden und die faulige Zersetzung des Speisebreis gehört zu den schwersten Störungen der Magenverdauung. Betrachtet man aber die Gährungsproducte des Eiweisses im Dickdarm, wie das Indol, Skatol, Phenol, Milchsäuren, flüchtige Fettsäuren, aromatische Säuren, daneben Ammoniak und die organischen Basen, ferner die Gase: Kohlensäure, Wasserstoff, Methan, Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan, so ist unschwer einzusehen, dass alle diese Producte keine Nahrungsstoffe sind. Der Organismus bedarf ihrer nicht, sie sind ihm im Gegentheil, sobald sie in grösserer Menge im Darm entstehen, schädlich und lästig. Was wir für den Menschen durch unsere Untersuchung als bewiesen erachten, gilt wohl auch für andere Wirbelthiere, obgleich hier die Verhältnisse, z. B. bei den Pflanzenfressern und namentlich den Wiederkäuern, wo schon im Pansen die Gährung der Nahrungsstoffe stattfindet, complicirter sind und scheinbar für die Nothwendigkeit der Mikroben sprechen.

Tabelle über die Harnstoffausscheidung der Patientin M. Spycher vom 15. Juni bis 2. August 1890.

(Die Harnstoffbestimmungen wurden nach Hüfner's Methode ausgeführt.)

Tag	24 stündige Harnmenge in ccm	Reaction	Spec. Gew.	Harnstoff in Proc.	Harnstoff in 24 Stunden in g
15. Juni	1260	sauer	1012	0,67	8,51
16. „	1100	„	1011	0,736	8,09
17. „	ein Theil verloren gegangen	„	1010	0,916	—
19. „	1510	„	1010	0,906	13,68

Tag	24 stündige Harnmenge in ccm	Reaction	Spec. Gew.	Harnstoff in Proc.	Harnstoff in 24 Stunden in g
20. Juni	830	sauer	1017	1,564	12,981
21. =	1010	=	1010	0,85	8,58
22. =	1220	=	1013	1,081	13,18
23. =	1240	=	1012	1,002	12,42
24. =	1730	=	1010	0,73	12,62
25. =	1150	=	1015	1,19	12,07
26. =	1020	=	1020	1,56	15,9
27. =	780	=	1017	1,644	12,82
28. =	1375	=	1015	1,394	19,23
29. =	1058	=	1012	0,9234	9,76
30. =	1060	=	1013	0,9234	9,78
1. Juli	782	=	1021	1,64	14,62
2. =	1225	=	1015	1,199	14.68
3. =	1450	=	1015	1,21	17,59
4. =	1390	=	1012	1,259	16,87
5. =	1000	=	1013	1,035	10,35
6. =	1800	=	1010	0,772	13,89
7. =	710	-	1020	1,56	11,07
8. =	1485	=	1013	1,12	16,63
9. =	1485	=	1013	1,07	15,88
10. =	920	=	1019	1,88	17,29
11. =	1200	=	1014	1,22	14,73
12. =	1260	=	1014	0,871	10,97
13. =	1080	=	1012	1,028	17,27
14. =	1156	=	1014	1,24	14,33
15. =	1005	=	1017	1,624	16,32
16. =	955	=	1017	1,87	16,87
17. =	1170	=	1015	1,42	16,66
18. =	700	=	1025	1,59	11,13
19. =	1005	=	1020	1,59	15,97
20. =	1500	=	1015	0,877	13.15
21. =	1080	=	1013	1,038	11,24
22. =	1460	=	1014	1,19	17,40
23. =	1225	=	1018	1,57	19,23
24. =	2004	=	1010	0,913	18,84
25. =	2030	=	1010	0,786	15,95
26. =	1260	=	1012	1,16	14,61
27. =	1630	=	1013	1,09	17,76
28. =	985	=	1013	1,33	13,10
29. =	1690	=	1011	1,20	20,28
30. =	1020	=	1014	1,36	13,91
31. =	1230	=	1014	1,23	15,12
1. Aug.	1540	=	1013	1,37	21.09
2. =	890	=	1020	2,088	18,58

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IV.

Fig. 1. Dünndarminhalt der Patientin nach Fleischnahrung.

Fig. 2. Dünndarminhalt nach vorwiegend stärkemehlhaltiger Nahrung; das Präparat mit Jod behandelt.

Tafel V.

Fig. 1. a) Tiefere Colonie auf der Gelatineplatte des Bacterium Bischlori bei schwacher Vergrösserung. b) Die einzelnen Mikroben in Reincultur bei starker Vergrösserung.

Fig. 2. a) Oberflächliche Colonie des Bacterium ilei Frey. b) Reincultur der Bacterien.

Fig. 3. a) Oberflächliche Colonie des Bacillus liquefaciens ilei. b) Die einzelnen Stäbchen in Reincultur.

Fig. 4. a) Braungefärbte Colonien auf der Gelatine des Bacterium ovale ilei. b) Reincultur der Bacterien.

Fig. 5. a) Gelatinecolonien des mit dem Bacterium lactis aërogenes (Escherich) wahrscheinlich identischen Kurzstäbchens. Oberflächlich weisse, glänzende, in den tieferen Schichten gelblich-weisse runde Punkte. b) Reincultur des Kurzstäbchens.

Fig. 6. Reincultur des Bacillus gracilis ilei.

Fig. 7. Der Streptococcus ilei liquefaciens.

Die Colonien auf der Tafel V sind nach den Bildern mit Zeiss Ocular IV, Objectiv A, die Reinculturen nach Ocular IV, homogene Immersion $1/12$ gezeichnet.

XXV.

Ueber Anilinfarbstoffe als Antiseptica.

Von

Prof. J. Stilling
in Strassburg.

Ich habe in meiner zweiten Mittheilung über „Anilinfarbstoffe als Antiseptica u. s. w." Kremianski als denjenigen bezeichnet, der die antibacterielle Wirkung dieser Stoffe zuerst gekannt und auch praktisch für die Behandlung der Tuberculose anzuwenden versucht habe. Jedoch ist dies ein Irrthum, bedingt durch die in medicinischen Zeitschriften, wie in der „Lancet", vorkommende Verwechselung zwischen Anilin und Anilinfarbstoffen. Kremianski hat Anilinöl angewandt.

Schon im Alterthum hat man in der Medicin Indigo zur Heilung von Geschwüren empfohlen.

Von den Neueren ist wohl Billroth der Erste gewesen, der die antibacterielle Wirkung dieser Substanzen kannte. Ein dänischer Ophthalmologe, Wanscher[1]), sagt darüber in einem Aufsatz über das Pyoctanin Folgendes: „Nach meiner Meinung hat man in einer 1 pro mille Lösung des blauen Pyoctanins ein Mittel, das Billroth's zuerst 1883 ausgesprochene Hoffnung erfüllt, die nämlich, einen Farbstoff zu finden, der seine besondere Bacterie auffindet und tödtet, aber die Gewebe in Frieden lässt."

Behring[2]) giebt an, dass Koch schon seit mehreren Jahren ihn auf die antiseptische Wirkung der Anilinfarbstoffe aufmerksam gemacht habe, eine Thatsache, die recht wichtig ist gegenüber einigen Autoren, die die antiseptische Wirkung als eine schwache bezeichnen oder ganz leugnen.

Von der Kenntniss der antiseptischen Wirkung bis zu der praktischen Anwendung ist allerdings nun noch ein weiter Schritt, denn

1) Kopenhagen. Hospitals-Tdende. October 1890.
2) Zeitschr. f. Hygiene. IX. Bd. S. 3. 1890.

die antiseptische Wirkung genügt nicht allein, um infectiöse Processe zu heilen.

Es ist die Ungiftigkeit dieser Stoffe, ihre leichte Löslichkeit und Diffusionsfähigkeit, vor Allem aber ihre Unfähigkeit Eiweiss zu coaguliren, welche ihnen ihre Bedeutung verleiht, die jetzt wohl schwerlich geleugnet werden kann.

Von den Anilinfarbstoffen ist nicht etwa derjenige für die Anwendung am geeignetsten, der die grösste antibacterielle Wirkung hat.

Gewisse grüne Anilinfarbstoffe z. B. haben die grösste antibacterielle Wirkung in der Cultur, am wirksamsten fand ich ein Brillantgrün bei den Untersuchungen, die ich mit meinem botanischen Mitarbeiter angestellt habe. Auch die von Behring angeführten blauen Stoffe (Dahlia, Cyanin) waren damals mit in den Kreis der Prüfung gezogen.

Als Pyoctanine habe ich aber nach Durchprüfung aller dieser Stoffe diejenigen bezeichnet, welche die zur antibacteriellen Wirkung im lebenden Organismus nothwendigen genannten Eigenschaften möglichst vereinigen. Das gelbe Pyoctanin (Auramin) ist nur ein relativ schwaches Antisepticum, allein wegen seiner grossen Löslichkeit und Diffusionsfähigkeit ist dasselbe für manche Krankheitsfälle anderen, stärker antiseptischen Stoffen dennoch vorzuziehen.

Was die blauen Pyoctanine anlangt, so bin ich die ganze Zeit über beschäftigt gewesen, die wirksamsten herauszusuchen. Die von E. Merck als P. caeruleum gelieferten Stoffe sind daher jetzt einheitlich und gleichmässig geworden, was anfangs nicht der Fall sein konnte. Das jetzt von E. Merck gelieferte P. caeruleum ist das salzsaure Salz des reinen Hexamethylpararosanilins.

Noch wirksamer indessen ist die entsprechende Aethylverbindung, das salzsaure Salz des Hexaäthylpararosanilins. Ich bezeichne dasselbe der Kürze halber als Aethylpyoctanin, unter welchem Namen es von der Firma Merck jetzt ebenfalls in die geeigneten Formen gebracht wird.

Dieser Stoff besitzt die grösste Färbekraft von allen von mir untersuchten Farbstoffen, er löst sich in Wasser in jedem Verhältniss. In den Körpergeweben haftet er viel länger als die übrigen Stoffe. Träufelt man einem weissen Kaninchen einen Tropfen einer 1 pro mille Lösung in das Auge, so findet man am anderen Tage die Iris noch blau gefärbt. In den Glaskörper injicirt, hält sich die Färbung des inneren Auges wochenlang ohne jede Reizung. In die menschliche Conjunctiva geträufelt, hält sich die blaue Färbung mindestens 1 Tag lang.

Die Entwicklung des Staphylococcus pyogenes aureus wird in Nährbouillon, welcher das Aethylpyoctanin im Verhältniss von 1 : 3 Mil-

lionen zugesetzt ist, völlig aufgehoben. Grössere Verdünnungen habe ich bei meinen Versuchen als überflüssig nicht benutzt, es kann sehr wohl sein, dass sie noch ebenso wirksam sind.

Die Entwicklung des Micrococcus tetragonus wurde schon durch 1 : 2 Millionen aufgehoben, schwächere Lösungen habe ich nicht angewandt.

Auch andere pathogene Bacterien habe ich mit diesem Stoff noch nicht geprüft, da es in erster Linie der Staphylococcus aureus ist, auf den es ankommt.

Die Resultate, welche ich in der augenärztlichen Praxis mit dem Aethylpyoctanin erhalten habe, sind ausserordentlich zufriedenstellende. Conjunctivitis heilt in der Regel in 1 Tag, Hornhautgeschwüre in der Regel in 1—2 Tagen, in schwereren Fällen beansprucht die Heilung natürlich längere Zeit, ist aber im Vergleich mit den bisher gebräuchlichen Behandlungsmethoden immer eine sehr kurze.

Es ist meine feste, durch jetzt sehr zahlreiche Erfahrungen begründete Ueberzeugung, dass in den Anilinfarbstoffen uns diejenigen Substanzen gegeben sind, mit denen eine grosse Anzahl infectiöser Processe erfolgreich zu bekämpfen ist. Die Zukunft wird lehren, ob es mit Erfolg gelingen wird diese Stoffe auch in die Blutbahn einzuführen. Da sich die Kerne der Blutkörperchen damit färben und der Stoff unverändert mit dem Harn ausgeschieden wird, so ist die Meinung Behring's, dass er durch Reduction innerhalb des Organismus unwirksam gemacht werde, wohl schwerlich richtig.

Wenn die Anilinfarbstoffe sich innerhalb des Organismus unwirksam erweisen, so kommt dies vielmehr daher, dass sie sehr rasch wieder ausgeschieden werden. Immunität im Sinne der von Behring und Kitasato ausgeführten Versuche lässt sich natürlich nicht mit Anilinfarbstoffen erzeugen, dazu gehören Substanzen, die innerhalb des Organismus längere Zeit bleiben. Dagegen sind Wunden sehr wohl gegen Infectionen zu schützen, so lange die Anilindecke hält, und auch bei gewissen Schleimhautaffectionen dürfte dies gelten.

Wenn man genöthigt ist, bei der Behandlung einer Krankheit auf die entwicklungshemmenden Eigenschaften des Pyoctanins zu rechnen, so folgt demnach, dass eine öfter wiederholte Anwendung nothwendig ist. Es ist dies nicht immer der Fall, wenn nur die keimtödtende Wirkung in Betracht kommt.

Es ist weiter von Interesse, zu untersuchen, ob in verschiedenen Krankheitszuständen nicht auch verschiedene Anilinfarbstoffe zu verwenden seien, eine Frage, die ich in meiner nächsten grösseren Veröffentlichung ausführlich zu behandeln gedenke. Der Kürze halber

wird für alle solche Stoffe der Name Pyoctanin immer am passendsten bleiben. Dies um so mehr, als nach den Untersuchungen von Buchner dieser Name noch passender ist, als ich selbst voraussehen konnte, da nicht nur die Eiterbacterien selbst, sondern auch die von ihnen producirten Toxine durch die bisher in der Praxis bewährten Anilinfarbstoffe unwirksam gemacht werden.

XXVI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

87. Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels.

Von

O. Schmiedeberg.

Die Chemie der thierischen und pflanzlichen Gewebe ist die Grundlage aller biologischen Wissenschaften, denn sie vermittelt das Verständniss der Ernährungs-, Wachsthums- und Functionsvorgänge in den einzelnen Organen. Wegen dieser umfassenden Bedeutung betheiligen sich an ihrer Erforschung die Vertreter aller biologischen Disciplinen: Physiologen, physiologische Chemiker, Morphologen und Pathologen. Diesen Disciplinen schliesst sich auch die Pharmakologie an, zumal dieselbe im wahren Sinne des Wortes eine chemische Physiologie ist, weil sie mit chemischen Agentien am lebenden Organismus physiologische Reactionen ausführt.

Der chemische Aufbau der Gewebe richtet sich nach den Zwecken und Zielen der letzteren. Je einfacher sich diese gestalten, desto homogener kann das Baumaterial sein. In den Binde-, Umhüllungs- und Gerüstsubstanzen des thierischen Organismus spielen sich blos Ernährungs- und Wachsthumsvorgänge ab. Sie bieten daher eine grössere Aussicht, durch die Erkenntniss ihrer chemischen Zusammensetzung zum Verständniss ihrer Lebensvorgänge zu gelangen, als Nerven, Muskeln und Drüsen, denen ausserdem specifische Functionen zugetheilt sind und die deshalb eine complicirtere chemische Structur erfordern.

Unter den Bestandtheilen solcher Gerüstsubstanzen finden sich auch stickstoffhaltige Derivate der Kohlehydrate, die im pflanzlichen Organismus nicht vertreten zu sein scheinen. Sie werden nicht mit der Nahrung zugeführt, sondern entstehen auf synthetischem Wege im Organismus selbst und beanspruchen deshalb ein eigenartiges Interesse. Diese Aufmerksamkeit ist dem Chitin, dieser

wichtigen Gerüstsubstanz niederer Thierklassen, durch eingehende Untersuchungen im vollen Maasse zu Theil geworden. Längere Zeit hindurch war dasselbe allerdings der einzige Vertreter dieser Gruppe von physiologischen Baustoffen, bis sich ihm mit einiger Wahrscheinlichkeit die von Lücke[1]) untersuchte Grundsubstanz der Echinococcosblasen an die Seite stellen liess. Mit dem von mir vor einigen Jahren dargestellten Onuphin[2]), aus welchem die organische Grundlage der Wohnröhren von Onuphis tubicola L. besteht, schliesst zunächst die Reihe ab, obgleich ähnliche Substanzen, wie die beiden letztgenannten, bei niederen Thieren eine weite Verbreitung zu haben scheinen. Ueber ihr Vorkommen bei höheren Thieren, insbesondere bei Warmblütern, war bisher nichts bekannt. Doch lag die Vermuthung nahe, dass derjenige Bestandtheil des Knorpels, welcher nach dem Erhitzen mit Säuren ein in alkalischer Lösung Kupferoxyd reducirendes Spaltungsproduct liefert, zu diesen stickstoffhaltigen Kohlehydraten gehören könnte.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend wurden die vorliegenden Untersuchungen im Jahre 1883 begonnen und mit geringen Unterbrechungen bis zu dem vorliegenden Abschluss fortgeführt. Ohne besondere Schwierigkeiten gelang es, aus dem Knorpel eine sowohl im freien Zustande, als auch in ihren verschiedenen Verbindungen völlig colloide, stickstoffhaltige, aber eiweissfreie Säure zu erhalten, die Kupferoxyd beim Kochen in alkalischer Lösung unverändert liess, nach vorherigem Erhitzen mit unorganischen Säuren dagegen die Reduction in schönster Weise bewirkte. Die Schwierigkeiten aber, welche sich der Darstellung dieser Säure in einer für die Analyse geeigneten Form entgegenstellten, waren aus Gründen, die sich weiter unten von selbst ergeben werden, so gross und erschienen zeitweilig so unüberwindlich, dass ich oft genug nahe daran war, auf die Fortsetzung der Untersuchung zu verzichten. Wenn es mir dennoch einigermaassen gelungen ist, den gewünschten Abschluss zu erreichen, so habe ich dies zu einem guten Theil dem Umstande zu verdanken, dass mir ein Untersuchungsmaterial in die Hände gekommen ist, welches durch seine vorzügliche Beschaffenheit immer von Neuem dazu aufforderte, die begonnene Arbeit nicht liegen zu lassen.

---

1) Virchow's Archiv. 19. Bd. S. 189. 1860.

2) Ueber die chemische Zusammensetzung der Wohnröhren von Onuphis tubicola Müll. Mittheilungen aus der zoologischen Station zu Neapel. 3. Heft. S. 373. 1882.

Gleich beim Beginn meiner Untersuchungen erschienen die Mittheilungen von Krukenberg[1]), aus denen hervorgeht, dass er gelegentlich eine Kupferoxyd reducirende und eine nicht reducirende Substanz im eiweissfreien Zustande in Händen gehabt hat. Er unterscheidet sie aber nicht von einander und nennt beide Chondroïtsäure, während Boedecker[2]) diese Bezeichnung zuerst für den reducirenden Körper gebrauchte, als er denselben noch nicht, wie er dies später that, für Zucker hielt.

C. Th. Mörner[3]) hat in methodischer Weise aus dem Trachealknorpel des Rindes die stickstoff- und schwefelhaltige, nicht reducirende Säure, die er ebenfalls Chondroïtsäure nennt, eiweissfrei dargestellt. Das Hauptverdienst seiner Arbeit besteht aber in dem Nachweis, dass die ganze Menge des Schwefels in dieser Substanz in „ätherschwefelsäureähnlicher“ Bindung enthalten ist. Es erscheint ihm deshalb wahrscheinlich, dass die Chondroïtsäure eine Aetherschwefelsäure sei. Die weiteren Angaben von Mörner über die Eigenschaften dieser Säure, sowie die wenigen von ihm mitgetheilten analytischen Daten geben indess keinen Aufschluss über die Natur und die Zusammensetzung dieser merkwürdigen Verbindung. Die Spaltungsproducte derselben, namentlich den Kupferoxyd reducirenden Körper, der aus der Chondroïtsäure durch Kochen mit Säuren entsteht, hat Mörner nicht untersucht.

Mein Bestreben war vor allen Dingen darauf gerichtet, grössere Mengen dieser Säure in einfacher und sicherer Weise zu isoliren und für die Analyse geeignete Verbindungen derselben zu erhalten, namentlich aber festzustellen, ob der Paarling, der die Aetherschwefelsäure bildet, sowie die berühmte Kupferoxyd reducirende Substanz in der That stickstoffhaltige Kohlehydratderivate sind.

Dieser Paarling, den ich Chondroïtin nennen will, ist die eigentliche charakteristische Grundsubstanz des Knorpels und im letzteren in Form einer Aetherschwefelsäure enthalten, die demnach Chondroïtinschwefelsäure heissen muss. Die Bezeichnung Chondroïtsäure für letztere ist nicht zweckmässig, weil dieselbe auch für den reducirenden Körper gebraucht worden ist und zu Verwechselungen Veranlassung geben könnte.

Mit diesen beiden Substanzen haben wir es zunächst zu thun.

---

1) Chondrin- und Chondroïtsäure. Sitzungsber. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg. 1883. Zeitschr. f. Biologie. XX. Bd. S. 307. 1884.

2) Vgl. Boedecker und Fischer, Ann. d. Chem. CXVII. Bd. S. 111. 1861.

3) Skandinavisches Archiv für Physiologie. I. Bd. S. 210. 1889.

I. Die Chondroïtinschwefelsäure und das Chondroïtin.

1. Das Material zur Darstellung der chondroïtinschwefelsauren Verbindungen.

Die Darstellung der Chondroïtinschwefelsäure erfolgte in Form ihrer Kalium-, Baryum- und Kupferverbindungen. Als vortreffliches, aus jedem grösseren Schlachthaus in ausreichender Menge leicht zu beschaffendes Material diente die aus reinem hyalinem Knorpel bestehende Nasenscheidewand des Schweines. Nachdem man das Perichondrium entfernt und die im Innern blutunterlaufenen Stellen mit Einschnitten versehen hat, lässt man die Stücke etwa 24 Stunden in destillirtem Wasser liegen, das man mehrere Male erneuert. Man erhält in dieser Weise völlig blutfreie, blendend weisse, 12—15 cm lange, 2—3 cm breite und 3—4 mm dicke Platten, im Gewicht von 10—20 g.

Während der ganzen Untersuchung wurden die Knorpel von mindestens 600—700 Schweinen verbraucht; für jede einzelne Darstellung wurde höchstens der 10. Theil dieser Menge in Arbeit genommen.

Diese Knorpelplatten werden zunächst möglichst fein zerhackt, am einfachsten mittelst einer Fleischhackmaschine derartiger Construction, dass die zerkleinerte Masse schliesslich noch durch die scharfrandigen Löcher einer siebförmigen Stahlscheibe gepresst werden.

Jetzt kommt es darauf an, eine Lösung herzustellen, welche bei ausreichender Concentration im Verhältniss zur Chondroïtinschwefelsäure möglichst wenig leim- und eiweissartige Substanzen enthält. Lösungen, welche der letzteren Forderung entsprechen, lassen sich leicht durch Ausziehen des zerkleinerten Knorpels mit Wasser oder sehr verdünnter Kalilauge (Mörner) oder mit Kaliumacetat und anderem salz- oder alkalihaltigem Wasser gewinnen, allein sie sind sehr verdünnt und dadurch wird bei der Darstellung grösserer Mengen chondroïtinschwefelsaurer Verbindungen die weitere Bearbeitung erschwert, die Ausbeute verringert und der Verbrauch von Alkohol bei den Fällungen ungemein gesteigert. Jegliches Eindampfen der Flüssigkeiten in der Wärme muss aber bei dieser Darstellung von Anfang bis zu Ende vermieden werden.

Am einfachsten und sichersten gelingt die Herstellung einer brauchbaren Lösung, wenn man den Knorpel vorher der Verdauung unterwirft. Letztere wird in der gewöhnlichen Weise mittelst eines sehr wirksamen Auszugs der Magenschleimhaut vom Schwein bewerkstelligt. Sie verläuft etwas langsam, namentlich wenn der Salzsäuregehalt des Gemisches weniger als 0,3 Proc. beträgt. Die Beschaffenheit

des Verdauungsproducts ist nicht in allen Fällen die gleiche. Wäscht man den zerkleinerten Knorpel vorher durch Umrühren und Colliren mit Wasser, welches 0,1—0,2 Proc. Salzsäure enthält, und wendet man reichliche Mengen eines kräftig wirkenden Magenauszugs an, so wandelt sich der Knorpel bei einer Temperatur von 38—40° innerhalb 24 bis 36 Stunden in eine weiche, teigartige Masse um, die sich nach dem Verdünnen der Verdauungsflüssigkeit mit dem 2—3 fachen Volum Wasser beim Stehen als eine zusammenhängende Schicht am Boden des Glases absetzt und durch Abgiessen der Flüssigkeit und wiederholtes Umrühren oder Kneten mit Wasser leicht von allen löslichen eiweissartigen Substanzen befreit werden kann. Ist die Verdauung dagegen aus irgend einem Grunde nicht kräftig genug gewesen, so besteht das Verdauungsproduct aus einer trüben, schleimigen Flüssigkeit, in der auch nach Zusatz von Wasser kein teigartiger Bodensatz entsteht, die völlig erweichten Knorpeltheilchen vielmehr eine mehr oder weniger lockere, flockige Masse bilden, die nur durch Zusatz reichlicher Mengen von Alkohol als breiartiger Niederschlag gefällt und dann erst mit verdünntem Alkohol und hernach mit Wasser ausgewaschen werden kann. In diesem Falle ist die Verdauung nicht bis zur vollständigen Umwandlung der collagenen Substanz in Leimpepton fortgeschritten, sondern theilweise auf der Stufe der Leim- oder Glutinbildung stehen geblieben. Dies scheint besonders dann einzutreten, wenn bei der Anwendung zu geringer Mengen von Flüssigkeit in der letzteren sich die löslichen Verdauungsproducte gar zu sehr anhäufen.

Die durch Verdauung erhaltene, im feuchten Zustande teigartige, in Wasser unlösliche Masse besteht, wie weiter unten gezeigt werden wird, im Wesentlichen aus einer Verbindung von Chondroïtinschwefelsäure mit Leimpepton und kann daher P e p t o c h o n d r i n genannt werden. Bei unvollständiger Verdauung ist, wie erwähnt, jene Säure wenigstens zum Theil mit Glutin verbunden und dieses G l u t i n c h o n d r i n ist der charakteristische Bestandtheil des C h o n d r i n s der Autoren. Gewöhnlich hat man es mit einem Gemenge beider zu thun. Behandelt man dasselbe mit Salzsäure von 2—3 Proc., so löst sich das Peptochondrin sehr leicht, schwerer das Glutinchondrin auf, während Reste von unverdautem Knorpel und von Gefässwandungen, ferner Nucleïnsubstanzen, Leim und ein Theil des Chondrins ungelöst zurückbleiben. Wenn man die salzsäurehaltige trübe Flüssigkeit unter Umrühren mit so viel Alkohol (etwa 1/4 Vol.) versetzt, dass sich beim Stehen ein flockiger Niederschlag von einer klaren, wasserhellen Lösung eben sondert, so lässt sich die letztere leicht durch Filtriren

oder Centrifugiren von jenem trennen. Sie enthält fast nur Peptochondrin, das durch reichliche Mengen von absolutem Alkohol, dem man noch etwas Aether hinzufügt, wieder in Form der weichen, teigartigen Masse gefällt wird. Man wäscht dieselbe nach dem Abgiessen der alkoholischen Flüssigkeit durch Kneten und Umrühren so lange erst mit verdünnterem, dann mit concentrirterem Alkohol, bis sie erhärtet ist, weicht sie dann in Wasser auf, wiederholt die Behandlung mit Alkohol und wäscht sie schliesslich ebenfalls durch Umrühren und Absitzenlassen gut mit reinem Wasser aus, bis in demselben keine Spur von Salzsäure mehr nachzuweisen ist. — Dieses Peptochondrin, welches mit gewissen Modificationen des Chondrins der Autoren übereinstimmt, ist seiner Darstellung nach völlig frei von Nucleïn, von Zersetzungsproducten der Chondroïtinschwefelsäure und von solchen Eiweissstoffen und Peptonen, die nicht zu ihm gehören; auch enthält es fast keine Spur von Asche. Unter Alkohol erhärtet es zu einer festen, fast hornartig harten Masse.

Man erhält nur einen Theil der im Knorpel vorkommenden Chondroïtinschwefelsäure in Form dieses Peptochondrins, der andere bleibt in den alkoholischen Flüssigkeiten und Waschwässern zurück. Diese können vortheilhaft zur Gewinnung von Chondroïtin verwendet werden.

2. *Trennung der Chondroïtinschwefelsäure und des Chondroïtins von eiweissartigen Substanzen.*

Das Peptochondrin, sowie auch das Glutinchondrin lösen sich leicht und völlig klar in Alkalien. Versetzt man eine solche mit einem reichlichen Ueberschuss von Kali hergestellte Lösung je nach der Concentration mit dem 1—3fachen Volum Alkohol, so wird stark basisches chondroïtinschwefelsaures Kalium gefällt, während der grösste Theil des Leims und Leimpeptons in Lösung bleibt. Der meist sehr lockere und voluminöse Niederschlag wird von der Flüssigkeit durch Decantiren oder Abfiltriren und Abpressen getrennt, in wenig Wasser gelöst und die Lösung nach Zusatz von etwas Kalilauge wieder mit Alkohol gefällt. Mit dem Niederschlag verfährt man dann von Neuem in derselben Weise und setzt das Auflösen desselben in Wasser und das Fällen mit Alkohol in Gegenwart nicht zu kleiner Mengen von Kali so lange fort, bis weder das alkoholische Filtrat, noch der Niederschlag bei der Biuretreaction mit Kupfer auch nur eine Spur einer violetten Färbung zeigen.

Die vollständige Entfernung aller die Biuretreaction gebenden Substanzen gelingt bei der Verarbeitung von möglichst reinem Peptochondrin in der Regel schon nach 5—6 maliger Wiederholung der Fällung, weniger

leicht beim Glutinchondrin. Am schwierigsten sind diese Substanzen zu beseitigen, wenn man eine aus unverdautem Knorpel hergestellte Kalilösung anwendet, weil diese nicht nur reichlichere Mengen eiweissartiger Stoffe, sondern ausserdem auch noch Nucleïnsubstanzen und vielleicht auch etwas Mucin enthält, die durch den Alkohol mitgefällt werden.

Will man solche Lösungen dennoch verarbeiten, so verfährt man zunächst in der eben angegebenen Weise. Nachdem aber die eiweissartigen Stoffe aus dem Niederschlag von chondroïtinschwefelsaurem Kalium bis auf einen geringen Rest entfernt sind, löst man jenen, wie angegeben, in nicht zu viel Wasser, säuert die Lösung mit Salzsäure schwach an und filtrirt. Dabei bleiben die Nucleïnsubstanzen auf dem Filter. Doch verstopfen sie leicht das letztere, so dass das Filtriren oft tagelang dauert, wobei eine theilweise Spaltung der Chondroïtinschwefelsäure kaum zu vermeiden ist. Leichter gelangt man durch Centrifugiren zum Ziele; doch ist die Flüssigkeit nicht so klar wie beim Filtriren. Gelingt es, ein völlig klares Filtrat zu erhalten, so genügt ein 2—3 mal wiederholtes Auflösen und Fällen mit Alkohol in Gegenwart von Kali, um das chondroïtinschwefelsaure Kalium auch bei dieser Darstellung von jeder Spur von eiweissartigen, d. h. die Biuretreaction gebenden Substanzen zu befreien.

Nachdem in dieser Weise aus dem Niederschlag alle die Biuretreaction gebenden Substanzen entfernt sind, bringt man den letzteren wieder in Lösung, neutralisirt diese mit Salzsäure, filtrirt und fällt mit Alkohol. Erscheint die über dem Niederschlag stehende alkoholische Flüssigkeit opalisirend trübe, so fügt man der Masse unter Umrühren etwas verdünnte wässrig-alkoholische Chlorkaliumlösung hinzu, worauf die Flüssigkeit völlig klar wird.

Den Niederschlag wäscht man auf dem Filter anhaltend erst mit verdünnterem (80—85 proc.), dann mit starkem Alkohol so lange aus, bis weder im Filtrat, noch in einer Probe des Niederschlags mit Silber die Gegenwart von Chloriden nachzuweisen ist.

Nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure bildet dieses chondroïtinschwefelsaure Kalium ein lockeres, entweder blendend weisses oder leicht gelblich schattirtes Pulver, das sich in allen Verhältnissen in Wasser löst. Dieser Verbindung ist aber anscheinend regelmässig eine gewisse Menge Chondroïtin beigemengt, weil bei ihrer mindestens tagelang dauernden Darstellung unter der Einwirkung des in reichlichen Mengen angewandten Kalis eine theilweise Spaltung der Chondroïtinschwefelsäure herbeigeführt wird.

Sicherer gelangt man zu chondroïtinfreien Präparaten, wenn man zur Entfernung der eiweissartigen Substanzen die Fällung der Chondroïtinschwefelsäure in Form solcher Verbindungen vornimmt, die zugleich Kalium und Kupfer enthalten. Von denselben sind die stark basischen und kupferreichen in Wasser un-

löslich, die saureren und mehr kaliumhaltigen löslich, aber durch Alkohol leicht fällbar. Setzt man zu einer in der oben angegebenen Weise dargestellten alkalischen Glutinchondrin- oder Peptochondrinlösung unter Umrühren abwechselnd erst Kupferacetat und dann Kali hinzu, bis die Flüssigkeit zugleich tief violett gefärbt und blau opalisirend erscheint, und fällt dann mit Alkohol, so erhält man einen blauen Niederschlag von chondroïtinschwefelsaurem Kupferoxydkalium, während der grösste Theil der Kupferoxydalbuminate in Lösung bleibt. Man muss so viel Alkohol zusetzen, dass der Niederschlag sich leicht absetzt und die darüberstehende Flüssigkeit rein violett und nicht mehr opalisirend, sondern klar erscheint. Dies erreicht man aber nur dann, wenn in der letzteren nicht zu wenig Kupfer und Kali enthalten sind. Nach einigem Stehen giesst man die violette Lösung ab, sammelt den Niederschlag auf einem Filter, wäscht mit verdünntem Alkohol aus und löst ihn nach dem Abpressen zwischen Fliesspapier, nöthigenfalls unter Zusatz von ein wenig Salzsäure, in dem 3—4fachen Volumen Wasser, fügt zu der trüben bläulichen Flüssigkeit wieder etwas Kalilauge und dann so viel Alkohol hinzu, dass die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit klar violett, nicht opalisirend erscheint.

Dieses Auflösen und Fällen der Kupferoxyd-Kaliumverbindung wiederholt man einige Male, bis die Flüssigkeit nur noch eine ganz schwach violette Färbung zeigt. Jetzt kommt es darauf an, den letzten Rest der albuminoïden Substanzen zu entfernen, der aus nucleïnartigen Verbindungen und aus den Trümmern des elastischen Gewebes der Gefässwände zu bestehen scheint und immer wieder mitgefällt wird. Säuert man die alkalische Lösung des bis zu diesem Grade gereinigten chondroïtinschwefelsauren Kupferoxydkaliums stark mit Salzsäure an, so ist diese Flüssigkeit ganz trübe und lässt sich auch nicht unmittelbar durch Filtriren klar erhalten; wird sie aber unter starkem Umrühren allmählich mit verdünntem Alkohol versetzt, bis ein geringer bleibender Niederschlag entstanden ist, der die trübenden Substanzen einschliesst, so geht hernach das Filtriren zwar sehr langsam von Statten, das Filtrat ist aber völlig klar und frei von Albuminoïdsubstanzen. Um in letzterer Beziehung völlig sicher zu gehen, fällt man die Lösung nach Zusatz von Kali nochmals mit Alkohol, filtrirt und presst den Niederschlag ab, löst ihn wieder in Wasser, neutralisirt mit Salzsäure und fügt zu dieser Lösung reichliche Mengen von Alkohol hinzu. Der Niederschlag, welcher nach dem Auswaschen mit Alkohol von 80—85 Proc. und nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure eine pulverförmige

Beschaffenheit hat, besteht aus chondroïtinschwefelsaurem Kupferoxydkalium und dient zur Herstellung anderer für die Analyse geeigneter Verbindungen.

Die im Vorstehenden beschriebenen Verfahren zur Gewinnung eiweissfreier chondroïtinschwefelsaurer Verbindungen, die sich nach einmal erlangter Kenntniss der letzteren in mannigfacher Weise abändern und durch andere, vielleicht noch zweckmässigere Darstellungsweisen ersetzen lassen, führen aber nur dann ohne Zwischenfälle sicher zum Ziele, wenn man dabei gewisse Vorsichtsmaassregeln beobachtet, welche allerdings durch einige Uebung leichter zu erlangen, als zu beschreiben sind. Die absoluten und relativen Mengen von Wasser, Kali, Kupferoxyd und Alkohol, welche bei den einzelnen Manipulationen am zweckmässigsten zur Verwendung kommen, lassen sich überhaupt nicht angeben. Das hängt von den verschiedensten Umständen ab, die sich in jedem einzelnen Falle anders gestalten. Vor allen Dingen muss die Darstellung rasch zu Ende geführt werden, weil sonst in den stark alkalischen, namentlich aber in sauren Lösungen leicht eine Spaltung der gepaarten Verbindung in Chondroïtin und Schwefelsäure eintritt.

Bei dem Kupferverfahren scheint diese Spaltung weniger leicht einzutreten, als bei der Anwendung von Kali ohne Kupfer. Daher bestehen die im Folgenden beschriebenen analysirten Kaliumverbindungen aus einem Gemenge von Chondroïtin und Chondroïtinschwefelsäure.

Es ist ferner nicht ganz leicht, festzustellen, ob die chondroïtinschwefelsauren Verbindungen in der That völlig frei von eiweissartigen Stoffen sind. Unter letzteren sind in diesem Falle alle Substanzen zu verstehen, welche mit Kupfer in alkalischer Lösung unmittelbar oder nach dem Erhitzen eine Violettfärbung, also die sogenannte Biuretreaction geben. Dieselbe ist ausserordentlich scharf, doch ist dazu ein völlig normal farbenempfindliches Auge erforderlich, welches auch den geringsten röthlichen Farbenton sicher wahrzunehmen vermag.

Wenn man zu einer stark alkalischen Lösung der zu prüfenden Substanz eine Spur von Kupferoxyd, am besten in Form der alkalischen Mannit-Kupferoxydlösung[1]) hinzufügt, so tritt bei Gegenwart der geringsten Mengen eiweissartiger Substanzen entweder sofort oder nach

1) Diese Lösung wird in ähnlicher Weise wie die Fehling'sche hergestellt, nur dient an Stelle der Weinsäure Mannit als Lösungsmittel für das Kupferoxyd. Man löst 34,632 krystallisirtes Kupfersulfat in 200 ccm und 15 g Mannit in 100 ccm Wasser, mischt beide Lösungen, fügt dann 480 ccm Natronlauge von 1,145 spec. Gewicht hinzu und füllt mit Wasser zum Liter auf. Ist der verwendete Mannit nicht zuverlässig frei von reducirenden Substanzen, so stellt man die fertige Lösung während einiger Stunden auf die Platte eines Wasserbades und giesst nach einigen Tagen die Flüssigkeit ab, falls sich am Boden des Glases etwas Kupferoxydul abgeschieden haben sollte. Diese zum Nachweis von reducirenden Substanzen und auch zur quantitativen Bestimmung des Zuckers sehr geeignete Lösung hält sich jahrelang ganz unverändert. Vgl. Tageblatt der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Strassburg. S. 231. 1885.

dem Erhitzen auf das Deutlichste eine Violettfärbung ein, während die Farbe bei Abwesenheit jener rein blau ist. Die Hauptsache ist, dass man zu den empfindlichsten Proben nicht mehr Kupfer anwendet, als gerade zur Hervorrufung einer deutlich wahrnehmbaren violetten oder blauen Färbung erforderlich ist, weil der geringste Ueberschuss von Kupfer einen schwachen violetten Farbenton vollständig verdeckt. Bleibt der letztere unter den angegebenen Vorsichtsmaassregeln aus, so kann die betreffende Substanz als frei von allen eiweissartigen Substanzen im weitesten Sinne des Wortes angesehen werden.

3. Allgemeine Beschaffenheit des Chondroïtins und der chondroïtinschwefelsauren Verbindungen.

Die Darstellung der freien Chondroïtinschwefelsäure ist wegen ihrer leichten Spaltbarkeit ebensowenig ausführbar wie die anderer Aetherschwefelsäuren. Man ist daher für die Analyse auf die verschiedenen Verbindungen derselben und auf das Chondroïtin angewiesen. Aber bei der Darstellung derselben treten Einem neue Schwierigkeiten in den Weg. Die Verbindungen der Chondroïtinschwefelsäure, sowie auch das Chondroïtin sind amorphe, ja colloide Substanzen; es ist daher selbstverständlich, dass dieselben bei aller auf die Darstellung verwendeten Sorgfalt von vornherein nicht den Grad der einheitlichen Zusammensetzung haben können, wie durch Umkrystallisiren gewonnene Präparate. Dazu kommt, dass diese Säure sich mit den Metallen in den verschiedensten Verhältnissen zu mehr oder weniger sauren und basischen Salzen verbindet und dass man es infolge dessen leicht mit Gemengen solcher Verbindungen zu thun bekommt. Nur nach langwierigen Versuchen ist es gelungen, diesen Uebelstand einigermaassen zu überwinden. Dass man es ferner nicht immer in seiner Hand hat, infolge der Abspaltung von Schwefelsäure eine Beimengung von Chondroïtin zu vermeiden, ist bereits erwähnt und wird im Folgenden noch weitere Berücksichtigung finden.

Eine besondere Schwierigkeit bereitet das Trocknen namentlich der sauren chondroïtinschwefelsauren Verbindungen und des Chondroïtins. Bei 100° tritt im Vacuum und bei gewöhnlichem Druck leicht eine Zersetzung derselben ein, beim einfachen Stehen über Schwefelsäure wird selbst nach Jahr und Tag kein constantes Gewicht erreicht. Das Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur führte in den meisten Fällen schliesslich zum Ziele. Doch dauerte es bei einzelnen Präparaten mehrere Monate, bevor die Gewichtsabnahme aufhörte. Dabei waren dieselben aber keineswegs wasserfrei geworden, sondern enthielten, wie die Vergleichung der

Resultate verschiedener Analysen ergab, zuweilen noch mehrere Moleküle Hydratwasser in cementartiger Bindung, wie ich dies schon bei der Untersuchung der Onuphinphosphorsäureverbindungen kennen gelernt hatte. In anderen Fällen waren nur Reste eines Moleküls Wasser übrig geblieben und wieder in anderen letzteres bereits aus dem Molekül selbst herausgerissen. Infolge dieser Umstände blieb die Analyse manches mühsam hergestellten und nachher sorgsam getrockneten Präparats völlig resultatlos.

Nur unter gleichzeitiger Berücksichtigung aller bei verschiedenen Verbindungen gefundenen analytischen Daten, so wenig mit einander übereinstimmend sie auch auf den ersten Blick erschienen, sowie durch das Studium der Spaltungsproducte gelang es schliesslich, ein Urtheil über die Natur und Zusammensetzung dieser merkwürdigen Aetherschwefelsäure zu gewinnen. Das nächste Spaltungsproduct der letzteren ist, wie bereits angegeben, das Chondroïtin, dessen Existenz und Zusammensetzung noch vor seiner Darstellung aus den Ergebnissen der Analysen der chondroïtinschwefelsauren Verbindungen erschlossen werden konnte. Nur die Feststellung der Grenze, bei der alles Hydratwasser entfernt war, ohne dass eine Wasserabspaltung aus dem Chondroïtin selbst stattgefunden hatte, bereitete auch bei der directen Untersuchung des letzteren noch grosse Schwierigkeiten.

Ueber die Art der Ausführung der Analysen ist wenig Allgemeines zu bemerken. Die Verbrennungen erfolgten im Schiffchen bei vorgelegtem Bleichromat. Alle analysirten Substanzen blähen sich zu Anfang des Erhitzens sehr stark auf und verstopfen leicht das Rohr, worauf besondere Rücksicht zu nehmen ist. Wo bei der Bestimmung der übrigen Bestandtheile nicht die gewöhnlichen analytischen Methoden angewandt werden konnten, da ergab sich ein geeignetes Verfahren in der Regel von selbst. Für die unermüdliche und sorgfältige Mithülfe bei der Ausführung der zahlreichen Analysen bin ich insbesondere meinem derzeitigen Assistenten Herrn Dr. Poulsson aus Christiania zu Dank verpflichtet.

4. *Die Reindarstellung und Analyse der chondroïtinschwefelsauren Verbindungen.*

Zur Analyse dienten die Kupfer- und Kaliumverbindungen der Chondroïtinschwefelsäure. Die Untersuchung einer Eisen- und einer Baryumverbindung ergab ein Gemenge von verschiedenem Basen- und Wassergehalt. Die in Wasser unlöslichen basischen Kupfersalze erwiesen sich als unbrauchbar, weil zu ihrer Darstellung Kupferchlorid angewandt werden muss und aus diesem das Oxychlorid entsteht, welches dem Präparat beigemengt bleibt.

a) Chondroïtinschwefelsaures Kupfer.

Die reine Kupferverbindung wurde aus dem oben beschriebenen chondroïtinschwefelsauren Kupferoxydkalium in folgender Weise dargestellt: Man löst das letztere nöthigenfalls unter Zusatz von ein wenig Salzsäure in Wasser zu einer concentrirten Lösung, fügt zu derselben einen grossen Ueberschuss einer fast gesättigten Kupferchloridlösung hinzu, filtrirt und versetzt das Filtrat mit Alkohol. Der Niederschlag wird mit Alkohol gut ausgewaschen, abermals, wenn erforderlich unter Zuhülfenahme von Salzsäure, in Wasser gelöst, die Lösung mit Kupferchlorid vermischt und mit Alkohol gefällt. Man wiederholt dieses Lösen und Fällen des Niederschlags bei Gegenwart eines Ueberschusses von Kupferchlorid so lange, bis man sicher annehmen kann, dass alles Kali entfernt ist. Dies wird dadurch herbeigeführt, dass das Kali in der Verbindung durch Kupferoxyd ersetzt wird. Schliesslich wäscht man den Niederschlag auf einem Filter so lange mit Alkohol aus, bis im Filtrat und im Kupfersalz kein Chlor mehr nachzuweisen ist. Dies wird meist erst nach viele Tage lang fortgesetztem Auswaschen erreicht, und nur dann vollständig, wenn keine basische Verbindung zugegen ist. Die Bildung der letzteren verhindert man dadurch, dass man die letzte Fällung aus ziemlich stark salzsaurer Lösung vornimmt.

Beim weiteren Auswaschen mit Alkohol verwandelt sich der Niederschlag schliesslich in ein äusserst feines Pulver, das durch das Filter zu dringen und dieses zu verstopfen anfängt. Wenn infolge dessen das Filtrat trübe zu werden beginnt, so ist die Substanz in der Regel auch schon chlorfrei und das Auswaschen kann beendet werden. Doch kommt es auch vor, dass diese Erscheinung eintritt und das Auswaschen unterbricht, bevor alles Chlor entfernt ist. In diesem Falle bringe man die Kupferverbindung vom Filter in ein Becherglas und koche sie mit Alkohol von 90 Proc. wiederholt aus, indem man den letzteren nach dem Absitzen des Niederschlags abgiesst. Dieser wird auf einem Filter gesammelt und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Die Umwandlung des chondroïtinschwefelsauren Kupferoxydkaliums in die reine Kupferverbindung lässt sich auch in der Weise ausführen, dass man ersteres in ammoniakhaltigem Wasser löst, aus der Lösung die Säure mit Bleiessig fällt und die ausgewaschene Bleiverbindung derartig mit Salzsäure zerlegt, dass man durch Abfiltriren vom Chlorblei eine möglichst concentrirte Lösung erhält, die man dann weiter in der angegebenen Weise durch Kupferchlorid und Fällen mit Alkohol in das Kupfersalz überführt. Dieses Verfahren, nach welchem die Präparate I—III dargestellt sind, ist sehr umständlich, liefert aber sehr reine, namentlich

völlig bleifreie Verbindungen. Doch gelangt man auch ohne die Bleifällung sicher zum Ziele.

Das in dieser Weise erhaltene chondroïtinschwefelsaure Kupfer bildet nach dem Trocknen im Vacuum ein fast staubförmiges blaugrünes Pulver, das sich in Wasser leicht zu einer völlig klaren grünen Flüssigkeit löst. Lässt man die letztere bei mässiger Temperatur allmählich eintrocknen, so hinterbleibt das Kupfersalz in Form klar durchsichtiger, grün gefärbter Lamellen, die sich von der Gefässwandung leicht ablösen und genau das Aussehen klarer, grün gefärbter, trockener Gelatineblätter haben.

Die Resultate der Analysen von verschiedenen Präparaten dieser Kupferverbindung sind im Folgenden zusammengestellt.

Präparat I. Chondroïtinschwefelsaures Kupfer. Das Gewicht war erst nach mehrere Monate langem Stehen im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur constant geworden.

1. 0,3953 Substanz geben 0,4861 CO_2, entsprechend 0,1325 C = 33,52 Proc. und 0,1554 H_2O, entsprechend 0,0172 H = 4,35 Proc.

2. 0,3365 Substanz geben 0,4145 CO_2, entsprechend 0,1130 C = 33,58 Proc. und 0,1339 H_2O, entsprechend 0,0148 H = 4,39 Proc.

3. 0,5889 Substanz geben nach der Kjeldahl'schen Methode 0,0145 N = 2,46 Proc. Nach dem Titriren wird das NH_3 nochmals abdestillirt und mit Salzsäure zur Trockne eingedampft. Es hinterbleiben 0,0569 Salmiak, entsprechend 0,0144 N = 2,44 Proc.

4. 0,5620 Substanz geben nach dem Zusammenschmelzen mit einem Gemisch von Natriumcarbonat und Natriumnitrat 0,0681 CuO, entsprechend 0,0543 Cu = 9,66 Proc. und 0,1973 $BaSO_4$, entsprechend 0,0270 S = 4,80 Proc.

5. 0,6201 Substanz, in derselben Weise wie in der vorigen Analyse behandelt, geben 0,0703 CuO, entsprechend 0,0561 Cu = 9,04 Proc. und 0,2440 $BaSO_4$, entsprechend 0,0335 S = 5,40 Proc.

6. 0,7422 Substanz werden mit Salzsäure in Gegenwart von $BaCl_2$ einige Stunden lang bis zur vollständigen Abspaltung der Schwefelsäure auf Siedetemperatur erhitzt. Das Cu wird nach dem Abfiltriren des $BaSO_4$ mit H_2S gefällt und das CuS durch Glühen an der Luft in CuO übergeführt. Erhalten 0,0951 CuO, entsprechend 0,0758 Cu = 10,21 Proc. und 0,2854 $BaSO_4$, entsprechend 0,0349 S = 4,70 Proc.

Die Zahl für den Kupfergehalt in dieser letzten Analyse ist etwas zu hoch ausgefallen, weil das durch Glühen von CuS erhaltene CuO noch etwas Schwefelsäure enthielt und bei der Umarbeitung zur Entfernung der letzteren verloren ging.

Es wurden gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	Mittel
C	33,52	33,58	—	—	—	—	33,55
H	4,35	4,39	—	—	—	—	4,37
N	—	—	2,45	—	—	—	2,45
Cu	—	—	—	9,66	9,04	10,21	9,63
S	—	—	—	4,80	5,40	4,70	4,96

Die Berechnung nach dem Mittel dieser Zahlen führt für diese Kupferverbindung zu der Formel:



$$C_{18}H_{25}CuNSO_{17} + H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	33,75	33,55
H	4,22	4,37
Cu	9,84	9,63
N	2,18	2,45
S	5,00	4,96

Dass die Verbindung 1 Mol. Hydratwasser enthält, folgt aus den Analysen der übrigen Verbindungen und des Chondroïtins.

Präparate II, III u. IV. Chondroïtinschwefelsaures Kupfer; die beiden ersten wie Präparat I, das letzte ohne Bleifällung dargestellt. Im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

1. Präparat III. 0,4592 Substanz geben 0,5365 CO_2, entsprechend 0,1463 C = 31,85 Proc. und 0,1830 H_2O, entsprechend 0,0203 H = 4,42 Proc.

2. Präparat III. 0,3030 Substanz geben 0,3484 CO_2, entsprechend 0,0950 C = 31,35 Proc. und 0,1270 H_2O, entsprechend 0,0141 H = 4,65 Proc.

3. Präparat II. 0,3125 Substanz geben 0,3682 CO_2, entsprechend 0,1004 C = 32,12 Proc. und 0,1366 H_2O, entsprechend 0,0151 H = 4,83 Proc.

4. Präparat IV. 0,4196 Substanz geben 0,4902 CO_2, entsprechend 0,1337 C = 31,86 Proc. und 0,1540 H_2O, entsprechend 0,0171 H = 4,07 Proc.

5. Präparat III. 1,2178 Substanz geben nach der Methode von Kjeldahl 0,0424 N = 3,48 Proc.

6. Präparat IV. 0,7480 Substanz geben nach der Methode von Kjeldahl 0,0179 N = 2,39 Proc.

Der N-Gehalt ist in Analyse 5 wahrscheinlich infolge eines Rechnungsfehlers beim Titriren zu hoch gefunden worden.

7. Präparat II. 0,7312 Substanz geben nach dem Zusammenschmelzen mit Natriumcarbonat und Natriumnitrat 0,0853 CuO, entsprechend 0,0680 Cu = 9,29 Proc. und 0,2746 $BaSO_4$, entsprechend 0,0377 S = 5,15 Proc.

8. Präparat II. 0,6925 Substanz werden nach der Methode von Carius im zugeschmolzenen Rohr mit rauchender Salpetersäure erhitzt und geben darnach 0,0798 CuO, entsprechend 0,0636 Cu = 9,18 Proc. und 0,2561 $BaSO_4$, entsprechend 0,0351 S = 5,06 Proc.

9. Präparat III. 0,6418 Substanz geben nach dem Zusammenschmelzen mit Soda und Natronsalpeter 0,0776 CuO, entsprechend 0,0618 Cu = 9,62 Proc. und 0,2573 $BaSO_4$, entsprechend 0,0353 S = 5,50 Proc.

In diesen Analysen wurden demnach gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	Mittel
C	31,85	31,35	32,12	31,86	—	—	—	—	—	31,79
H	4,42	4,65	4,83	(4,07)	—	—	—	—	—	4,63
N	—	—	—	—	(3,48)	2,39	—	—	—	2,39
Cu	—	—	—	—	—	—	9,29	9,18	9,62	9,36
S	—	—	—	—	—	—	5,15	5,06	5,42	5,23

Nach den gefundenen Mittelzahlen ist die Formel dieser Kupferverbindung:



$$C_{18}H_{25}CuNSO_{17} + 3\,H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	31,95	31,79
H	4,58	4,63
Cu	9,31	9,36
N	2,07	2,39
S	4,73	5,23

Der Schwefelgehalt ist in diesen Analysen aus unbekannten Gründen etwas zu hoch ausgefallen. Doch hat das auf das Endresultat keinen Einfluss, denn es ist jedenfalls nur 1 Atom S in der Verbindung enthalten.

Auch Eisenverbindungen der Chondroïtinschwefelsäure habe ich dargestellt und zu analysiren versucht.

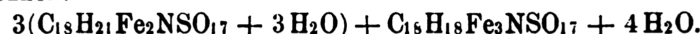
In Lösungen von chondroïtinschwefelsaurem Kalium oder Kupferoxydkalium erzeugt Eisenchlorid einen voluminösen, aber sich leicht absetzenden hellbraunen Niederschlag, der sich auf dem Filter mit Wasser gut auswaschen lässt. Man reinigt ihn durch Auflösen in verdünnter Salzsäure und Fällen der filtrirten Lösung mit sehr verdünnter Kalilauge. Der Zusatz der letzteren muss unter beständigem Umrühren erfolgen und man hört mit demselben auf, wenn ein reichlicher Niederschlag entstanden ist, während die Flüssigkeit noch ziemlich stark sauer reagirt. Der Niederschlag wird auf dem Filter so lange mit Wasser ausgewaschen, bis alles Chlor entfernt ist.

Im lufttrockenen Zustande bildet diese Eisenverbindung ein röthlich-braunes, zuweilen fast staubförmiges, in anderen Fällen dichteres Pulver, das dem Trocknen für die Analyse einen noch weit hartnäckigeren Widerstand entgegensetzt, als die Kupferverbindungen. Nachdem ein Präparat etwa 14 Tage lang tagüber im Trockenschrank einer Temperatur von 105—108° ausgesetzt war, nahm es dennoch continuirlich an Gewicht ab. Da eine Zersetzung zu befürchten war, so wurde das weitere Erhitzen und die beabsichtigte Analyse aufgegeben.

Ein anderes Präparat nahm im Vacuum neben Schwefelsäure bei 100° erst rasch an Gewicht ab, dann aber verminderte sich das letztere sehr langsam. Die Analyse wurde ausgeführt, bevor die Ge-

wichtsabnahme aufgehört hatte, weil auch in diesem Falle bei zu langem Erhitzen eine Zersetzung zu erwarten war.

Aus den gefundenen Zahlenwerthen liess sich die folgende Formel berechnen:



$$3(C_{18}H_{21}Fe_2NSO_{17} + 3H_2O) + C_{18}H_{18}Fe_3NSO_{17} + 4H_2O.$$

Also trotz des Trocknens im Vacuum bei 100° enthält dieses Präparat noch sehr viel Wasser in cementartiger Bindung und besteht aus einem Gemenge von mindestens 2 Verbindungen mit höherem und geringerem Eisengehalt. Solche Erfahrungen waren nicht geeignet, zur weiteren Untersuchung dieser Eisenverbindungen aufzufordern.

b) Verbindungen der Chondroïtinschwefelsäure mit Kalium.

Es wurden eine neutrale und zwei saure Verbindungen analysirt, von denen aber, wie bereits S. 361 erwähnt ist, keine frei von Chondroïtin war. Die letzteren wurden bei den Versuchen erhalten, aus dem chondroïtinschwefelsauren Kupferoxydkalium durch Fällung der stark salzsäurehaltigen Lösungen mit Alkohol die freie Säure darzustellen und kennen zu lernen.

Präparat V. Neutrales chondroïtinschwefelsaures Kalium + Chondroïtinkalium. In der oben S. 360 u. 361 angegebenen Weise aus reinem Peptochondrin dargestellt. Nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur, wobei schon nach 14 Tagen ein constantes Gewicht erreicht wurde, bildete dieses Präparat ein lockeres, blendend weisses Pulver.

1. 0,3365 Substanz, im Schiffchen mit geschmolzenem und gepulvertem saurem Kaliumchromat gemischt, geben 0,3917 CO_2, entsprechend 0,1068 C = 31,73 Proc. und 0,1329 H_2O, entsprechend 0,0148 H = 4,39 Proc.

2. 0,4082 Substanz geben nach dem Einäschern und nach dem Eindampfen der Asche mit concentrirter Schwefelsäure und Glühen 0,1410 K_2SO_4, entsprechend 0,0632 K = 15,48 Proc.

3. 0,5101 Substanz geben nach der Methode von Kjeldahl 0,0110 N = 2,15 Proc.

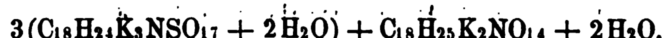
4. 0,4034 Substanz geben nach dem Kochen mit Salzsäure 0,1047 $BaSO_4$, entsprechend 0,0143 S = 3,54 Proc.

Diesen Zahlen entspricht die einfache Formel:



$$C_{72}H_{113}K_{11}N_4S_3O_{73},$$

in welcher nach dem N- und S-Gehalt 3 Mol. Chondroïtinschwefelsäure und 1 Mol. Chondroïtin enthalten sind, da beide, wie die Analyse der Kupfersalze gezeigt hat, 1 Atom N enthalten und in ersterer ausserdem 1 Atom S sich findet. Die Gruppirung ergiebt daher für diese Verbindung die folgende Zusammensetzung:



$$3(C_{18}H_{24}K_3NSO_{17} + 2H_2O) + C_{18}H_{25}K_2NO_{14} + 2H_2O.$$

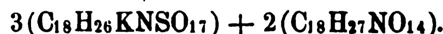
	Berechnet	Gefunden
C	31,69	31,73
H	4,14	4,39
K	15,73	15,48
N	2,05	2,15
S	3,52	3,54

Präparat VI. Saures chondroïtinschwefelsaures Kalium + Chondroïtin. Aus chondroïtinschwefelsaurem Kupferoxydkalium (vgl. S. 362) dargestellt. Die stark mit Salzsäure versetzte Lösung desselben wurde mit Alkohol gefällt, der fast gallertartige Niederschlag auf dem Filter mit Alkohol möglichst ausgewaschen, dann wieder in wenig Wasser gelöst, die Lösung nach Zusatz von Salzsäure mit Alkohol gefällt und dieses Verfahren so lange wiederholt, bis alles Kupfer entfernt war. Schliesslich wird der Niederschlag mehrmals mit Alkohol ausgekocht und mit letzterem auf einem Filter bis zum Verschwinden jeglicher Chlorreaction ausgewaschen. Weisses, lockeres Pulver; im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

1. 0,2829 Substanz geben, im Schiffchen mit saurem chromsaurem Kalium verbrannt, 0,4100 CO_2, entsprechend 0,1118 C = 39,51 Proc. und 0,1280 H_2O, entsprechend 0,0142 H = 5,01 Proc.

2. 0,3476 Substanz geben nach der Abspaltung der Schwefelsäure durch Kochen mit Salzsäure 0,0899 $BaSO_4$, entsprechend 0,0123 S = 3,53 Proc.; aus dem Filtrat werden erhalten 0,0273 KCl, entsprechend 0,0143 K = 4,11 Proc.

Die Verbindung hat nach diesen Zahlenwerthen die Zusammensetzung:



$$3(C_{18}H_{26}KNSO_{17}) + 2(C_{18}H_{27}NO_{14}).$$

	Berechnet	Gefunden
C	39,14	39,51
H	4,78	5,01
K	4,24	4,11
S	3,48	3,53

Präparat VII. Saures chondroïtinschwefelsaures Kalium + Chondroïtinkalium. Wie das vorige Präparat dargstellt. Es bildet ein gelblich gefärbtes, nicht sehr lockeres, völlig chlorfreies Pulver, das frei von ungepaarter Schwefelsäure ist, aber unwägbare Spuren von Kupfer enthält. Es wurde während 7 Monaten theils bei Atmosphärendruck und theils im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

1. 0,2475 Substanz geben 0,3373 CO_2, entsprechend 0,0920 C = 37,17 Proc. und 0,0822 H_2O, entsprechend 0,0091 H = 3,68 Proc.

2. 0,2732 Substanz geben 0,3744 CO_2, entsprechend 0,1020 C = 37,33 Proc. und 0,1162 H_2O, entsprechend 0,0129 H = 4,72 Proc.

3. 0,5867 Substanz geben nach der Menthode von Kjeldahl 0,0150 N = 2,55 Proc.

4. 0,5730 Substanz geben, mit Salpetersäure gekocht, 0,1994 $BaSO_4$, entsprechend 0,0273 S = 4,76 Proc.; aus dem Filtrat werden nach der

Ausfällung des Ba durch Ammoniumcarbonat 0,0707 KCl erhalten, entsprechend 0,0370 K = 6,45 Proc.

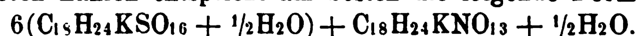
5. 0,5772 Substanz werden nach der Methode von Carius mit concentrirter Salpetersäure im zugeschmolzenen Rohr erhitzt und geben 0,1961 $BaSO_4$, entsprechend 0,0269 S = 4,66 Proc. und 0,0910 K_2SO_4, entsprechend 0,0407 K = 7,05 Proc.

6. 0,4575 Substanz geben nach der Abspaltung der Schwefelsäure durch Kochen mit Salzsäure 0,1497 $BaSO_4$, entsprechend 0,0206 S = 4,50 Proc.

Gefunden wurden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	Mittel
C	37,17	37,33	—	—	—	—	37,25
H	3,68	4,72	—	—	—	—	(4,20)
K	—	—	—	6,45	7,05	—	6,75
N	—	—	2,55	—	—	—	2,55
S	—	—	—	4,76	4,66	4,50	4,62

Diesen Zahlen entspricht am besten die folgende Formel:



$$6(C_{18}H_{24}KSO_{16} + {}^1/_2H_2O) + C_{18}H_{24}KNO_{13} + {}^1/_2H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	37,33	37,25
H	4,32	(4,20)
K	6,74	6,75
N	2,41	2,55
S	4,74	4,62

Ueberblickt man die Resultate aller dieser Analysen, so ergiebt sich zunächst als unzweifelhaft, dass die sämmtlichen Verbindungen auf 1 Atom N 18 Atome C enthalten und dass in den Verbindungen mit Kupfer auf die genannte Zahl der C-Atome 1 Atom S kommt, so dass also hinsichtlich der Zusammensetzung der Chondroïtinschwefelsäure nur über die Anzahl der H- und O-Atome ein Zweifel auftauchen kann. In den beiden sauren Kaliumverbindungen ist das Minimum des Sauerstoffgehalts erreicht; das Präparat VI enthält 17, das Präparat VII 16½ Atome O auf 1 Atom S. — Man könnte auf den ersten Blick meinen, dass in der letztgenannten Verbindung das halbe O-Atom noch einem Rest von Wasser angehört, so dass also das Molekül der Chondroïtinschwefelsäure nicht mehr als 16 Atome O enthalten würde. Dies ist aber nicht der Fall, denn das betreffende Präparat VII hatte während des 7 Monate andauernden Stehens über Schwefelsäure bei gewöhnlichem Luftdruck und im Vacuum eine gelbliche Färbung angenommen und reducirte in merklichem Grade Kupferoxyd, so dass es also bereits eine Zersetzung erfahren hatte, indem namentlich etwas Wasser aus dem Molekül der Verbindung selbst herausgerissen sein mochte. Man kann daher mit

Sicherheit annehmen, dass die unveränderte Substanz 17 Atome O auf 1 Atom S enthält.

Die Zusammensetzung der Chondroïtinschwefelsäure ist demnach:



$$C_{18}H_{27}NSO_{17}.$$

Daraus ergiebt sich für das Chondroïtin nach der Formelgleichung $C_{18}H_{27}NO_{17} + H_2O = C_{18}H_{27}NO_{14} + H_2SO_4$ die Zusammensetzung:



$$C_{18}H_{27}NO_{14}.$$

Es kam nun zunächst darauf an, dieses noch hypothetische Chondroïtin darzustellen und direct zu analysiren.

5. Darstellung und Analyse des Chondroïtins.

Die Abspaltung der Schwefelsäure aus ihrer Verbindung mit dem Chondroïtin beginnt in sauren Lösungen schon bei gewöhnlicher Temperatur, verläuft aber sehr langsam und ist selbst nach längerem Erwärmen auf 40—50° keine ganz vollständige. Die letzten Reste der Chondroïtinschwefelsäure verschwinden erst beim Erhitzen der salzsäurehaltigen Lösungen auf Siedetemperatur, unter gleichzeitigem Auftreten des reducirenden Körpers. Das Chondroïtin wird aber aus wässrigen Lösungen durch Alkohol leichter gefällt, als die Chondroïtinschwefelsäure. Wenn man daher ein Gemenge beider wiederholt dieser Behandlung unterwirft, so bleiben von der Säure grössere Antheile in der alkoholischen Flüssigkeit, als vom Chondroïtin und letzteres wird schliesslich im reinen Zustande gefällt.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung von aschenfreiem Chondroïtin eignen sich nur die Blei- und die Baryumverbindung der Chondroïtinschwefelsäure, weil die bei der Spaltung der letzteren entstehenden Sulfate anderer Basen sich vom Chondroïtin schwer trennen lassen, indem sie wie dieses vom Wasser gelöst und durch Alkohol gefällt werden.

Das chondroïtinschwefelsaure Baryum wird aus der oben beschriebenen Kaliumverbindung dargestellt. Man löst die letztere in Wasser, fügt zu der Flüssigkeit warm gesättigte Barytlösung im Ueberschuss hinzu und fällt mit Alkohol. Der Niederschlag besteht aus basisch chondroïtinschwefelsaurem Baryum. Man wäscht ihn auf dem Filter mit Alkohol von 80—85 Proc. gut aus, löst ihn wieder in Wasser, versetzt mit Barytlösung und erzeugt von Neuem durch Alkohol den Niederschlag. Diese Operationen müssen 3—4 mal wiederholt werden, bis man annehmen kann, dass alles Kali, welches in den alkoholischen Flüssigkeiten bleibt, entfernt ist.

Die völlig kalifreie Baryumverbindung wird sodann mit einem

reichlichen Ueberschuss von Schwefelsäure zerlegt und die Flüssigkeit von dem Baryumsulfat abfiltrirt. Wendet man zu wenig Schwefelsäure an, so geht das letztere ebenfalls durchs Filter. Wenn dies dennoch in geringem Maasse geschehen ist, so versetzt man das Filtrat ungefähr mit dem halben Volumen Alkohol und filtrirt von Neuem. Dabei ist es zweckmässig, möglichst aschenfreie Filter anzuwenden, damit nicht unorganische Bestandtheile in das Filtrat gelangen, die dann mit dem Chondroïtin niedergeschlagen und von diesem hartnäckig festgehalten werden. Auch darf diese Lösung nicht zu verdünnt sein, weil dies die Fällung mit Alkohol sehr erschwert.

Die völlig basenfreie Chondroïtinschwefelsäure wird durch Alkohol allein überhaupt nicht gefällt, selbst wenn ihre Lösungen nicht zu verdünnt sind. Derselbe bringt in den letzteren nur eine mehr oder weniger starke Trübung hervor, ohne dass sich ein Niederschlag bildet. Man muss daher namentlich bei der ersten Fällung, die nur den Zweck hat, den grossen Ueberschuss von Schwefelsäure zu entfernen, Aether zu Hülfe nehmen, von dem man zu der vorher mit dem 5—6fachen Volumen Alkohol von 95 Proc. versetzten und dann erwärmten Lösung so viel hinzufügt, dass ein starker Niederschlag entsteht und die Flüssigkeit klar durchs Filter geht.

Die weitere Behandlung dieses gelatinösen, grösstentheils aus Chondroïtinschwefelsäure bestehenden Niederschlags ist eine sehr langwierige. Man wäscht ihn zunächst auf dem Filter möglichst gut mit Alkohol-Aether, und wenn er dichter geworden ist, mit heissem Alkohol aus, löst ihn dann nach dem Abpressen zwischen Fliesspapier in wenig Wasser, versetzt die Lösung mit etwas Salzsäure und lässt sie, um die Abspaltung der Schwefelsäure herbeizuführen, tagelang an einem warmen Orte stehen. Hierauf erwärmt man sie stärker und fällt mit heissem Alkohol. Wenn dabei die Flüssigkeit nicht klar wird, so fügt man die nöthige Menge Aether hinzu und sammelt den Niederschlag auf einem Filter. Mit demselben verfährt man wieder in der angegebenen Weise, d. h. man löst ihn in wenig Wasser, lässt die Lösung nach Zusatz von einigen Tropfen concentrirter Salzsäure an einem warmen Orte stehen und fällt mit Alkohol. Dieses Verfahren muss 6—8 mal wiederholt werden, bis sich in dem Niederschlag keine gepaarte Schwefelsäure mehr nachweisen lässt. Man kocht zu diesem Zweck eine Probe desselben in Gegenwart von ein wenig Chlorbaryum sehr stark mit ziemlich concentrirter Salzsäure, wobei kein Baryumsulfat entstehen darf. Ist in der Substanz noch bis zuletzt etwas ungepaarte Schwefelsäure enthalten, so filtrirt man, bevor das Erhitzen beginnt, das von dieser stammende Baryumsulfat ab.

Wenn das gebildete Chondroïtin schliesslich völlig frei von seinem Schwefelsäureester ist, so löst man es in wenig Wasser, entfärbt die Lösung, wenn sie ein wenig gelb geworden sein sollte, mit reiner Thierkohle, filtrirt und erwärmt sie dann auf dem Wasserbade und fällt mit reichlichen Mengen siedenden Alkohols. Man erhitzt nach einiger Zeit, bis der Niederschlag sich als pulverförmige Masse abgesetzt hat und die Flüssigkeit klar geworden ist, sammelt ihn auf einem Filter und trocknet ihn im Vacuum über Schwefelsäure.

Das in dieser Weise gewonnene Chondroïtin bildet eine völlig weisse, aus kleinen, bröckligen Stücken bestehende, ziemlich leicht zu einem feinen Pulver zerreibbare Masse, die in Wasser etwas langsam, aber fast in allen Verhältnissen löslich ist. Die wässrige Lösung hinterlässt beim Eintrocknen eine glasige Masse, die in ihrer äusseren Beschaffenheit völlig dem arabischen Gummi gleicht. Das Chondroïtin hält Kupferoxyd in Gegenwart von Alkalien in Lösung, ohne dasselbe beim Erhitzen zu reduciren. Es ist aber nur selten völlig frei von seinem Spaltungsproduct, dem reducirenden Körper, der sich sogar nachträglich beim Trocknen des Chondroïtins bildet, so dass infolge dessen für das letztere keine ganz zutreffenden C- und H-Zahlen gefunden wurden, wie die nachstehenden Analysen zeigen.

Präparat VIII. Freies Chondroïtin. In der angegebenen Weise dargestellt; unter b und c die Hauptfällung, unter a Fällung des Restes durch weiteren Zusatz von Alkohol.

a) Erst über Schwefelsäure bei Atmosphärendruck, dann im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur so lange getrocknet, bis das Gewicht während 24—60 Stunden constant blieb. Reducirt nur spurenhaft Kupferoxyd.

1. 0,2231 Substanz geben 0,3578 CO_2, entsprechend 0,0975 C = 43,70 Proc. und 0,1166 H_2O, entsprechend 0,0129 H = 5,78 Proc.

2. 0,2290 Substanz geben 0,3686 CO_2, entsprechend 0,1005 C = 43,89 Proc. und 0,1209 H_2O, entsprechend 0,0134 H = 5,85 Proc.

Gefunden wurden demnach:

	1.	2.	Mittel
C	43,70	43,89	43,79
H	5,78	5,85	5,81

Diese Zahlen entsprechen der Formel:



$$C_{18}H_{27}NO_{14} + {}^{1}/_{2}\,H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
C	44,08	43,79
H	5,51	5,81

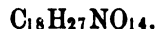
Das Chondroïtin nimmt also im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur ein constantes Gewicht an, ohne den Rest von Hydratwasser zu verlieren.

Präparat VIII. b) Mehrere Wochen lang im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur gestanden, wobei eine leichte Gelbfärbung der Substanz eingetreten war, die jetzt Kupferoxyd nicht unerheblich reducirte.

3. 0,2383 Substanz geben 0,3888 CO_2, entsprechend 0,1060 C = 44,48 Proc. und 0,1266 H_2O entsprechend 0,0141 H = 5,91 Proc.

4. 0,5180 Substanz geben nach Kjeldahl's Methode 0,0153 N = 2,95 Proc.

Diese Zahlen geben sehr annähernd die Formel:



$C_{18}H_{27}NO_{14}$.

	Berechnet	Gefunden
C	44,90	44,48
H	5,61	5,91
N	2,91	2,95

Von dem, wie unter b angegeben, wochenlang im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur getrockneten Chondroïtin werden 2 Portionen, jede für sich, im Vacuum bei 30—40° erhitzt, wobei das Gewicht sehr rasch um 2—3 Proc. abnimmt und dann constant bleibt. Dabei ist die Gelbfärbung noch merklicher und das Reductionsvermögen noch stärker geworden.

5. 0,2364 Substanz geben 0,3837 CO_2, entsprechend 0,1046 C = 44,24 Proc. und 0,1257 H_2O, entsprechend 0,0139 H = 5,88 Proc.

6. 0,2208 Substanz geben 0,3583 CO_2, entsprechend 0,0977 C = 44,24 Proc. und 0,1167 H_2O, entsprechend 0,0129 H = 5,84 Proc.

Demnach wurden gefunden:

	5.	6.
C	44,24	44,24
H	5,88	5,84

Beim Erwärmen im Vacuum auf 30—40° ist also die Zersetzung der Substanz unter Bildung des reducirenden Körpers noch etwas weiter fortgeschritten, und da der letztere kohlenstoffärmer als das Chondroïtin ist, wie die weiter unten angeführten Analysen desselben zeigen, so ist es erklärlich, dass in diesem Fall beim Trocknen trotz der scheinbar, wie durch Wasserverlust, bedingten Gewichtsabnahme von 2—3 Proc. eine Verminderung des C-Gehalts eingetreten ist.

Das Erhitzen des Chondroïtins im Vacuum auf 100° führt eine starke Braunfärbung desselben herbei.

Aus diesen Analysen ergiebt sich, dass die Grenztemperatur, bei welcher das Chondroïtin sein Hydratwasser verliert, mit derjenigen zusammenfällt, bei welcher es sich bereits zu zersetzen beginnt. Das Hydratwasser spielt dabei wohl die Rolle des bei solchen Spaltungen aufgenommenen Wassers.

Die gefundenen Werthe zeigen aber zugleich, dass diese Substanz in der That nur nach der schon indirect (vgl. S. 373) abgeleiteten Formel:



$C_{18}H_{27}NO_{14}$

zusammengesetzt sein kann.

Das Chondroïtin ist eine einbasische Säure, deren wässrige Lösungen ziemlich stark sauer reagiren. Durch Neutralisiren der letzteren mit Basen und Fällen mit Alkohol erhält man die entsprechenden Salze. Für die Analyse wurde die Baryumverbindung dargestellt, indem eine ziemlich concentrirte Lösung von frisch bereitetem Chondroïtin mit Barytwasser neutralisirt, der durch Alkohol erzeugte Niederschlag auf dem Filter gesammelt und dann getrocknet wurde. Dieses Chondroïtin-Baryum bildet eine völlig weisse, kreideartige Masse, deren wässrige Lösungen Kupferoxyd in alkalischer Lösung nicht reduciren.

Präparat IX. Chondroïtin-Baryum; im Vacuum bei 100° bis zum constanten Gewicht getrocknet.

1. 0,2792 Substanz, mit geschmolzenem und gepulvertem chromoxydhaltigem saurem Kaliumchromat im Schiffchen gemischt, geben bei der Verbrennung 0,4045 CO_2, entsprechend 0,1103 C = 39,51 Proc. und 0,1326 H_2O, entsprechend 0,0147 H = 5,26 Proc.

2. 0,2601 Substanz, im Tigel mit concentrirter Schwefelsäure verbrannt, geben 0,0495 $BaSO_4$, entsprechend 0,0291 Ba = 11,18 Proc.

3. 0,4123 Substanz geben nach der Methode von Kjeldahl 0,0108 N = 2,61 Proc.

Nach diesen Zahlen enthält die Verbindung auf 9 Mol. Chondroïtin 4 Atom Baryum, was auf die Beimengung von 1 Mol. freiem Chondroïtin hindeutet.

Ihre Formel ist demnach:



$$4\,[2(C_{18}H_{26}NO_{14})Ba_4] + C_{18}H_{27}NO_{14}.$$

	Berechnet	Gefunden
C	39,92	39,51
H	4,82	5,26
Ba	11,25	11,18
N	2,58	2,61

Wäre das Chondroïtin stickstofffrei, so könnte man es seiner Beschaffenheit nach wohl als Gummi bezeichnen. Landwehr [1]) giebt an, dass das Chondrin sich bei längerem Kochen mit Wasser in Leim und die von ihm thierisches Gummi genannte Substanz spaltet. Mir ist ein solches Gummi bei den verschiedensten Behandlungsweisen des Knorpels nicht aufgestossen. Landwehr scheint sein aus dem Knorpel dargestelltes thierisches Gummi gar nicht analysirt zu haben. Dasselbe bestand unzweifelhaft aus einem Gemenge von Chondroïtin und Chondroïtinschwefelsäure. Den N- und S-Gehalt hat Landwehr offenbar übersehen, und wenn das der Fall war, so konnte

1) Pflüger's Archiv. XXXIX. Bd. S. 198. 1886.

auch eine C- und H-Bestimmung keinen Aufschluss über die wahre Natur dieses Products geben.

Ich habe ein solches Gemenge der beiden genannten freien, d. h. nicht an Basen gebundenen Substanzen, welches noch 1,19 Proc. S in Form von gepaarter Schwefelsäure, also 21 Proc. Chondroïtinschwefelsäure enthielt, analysirt und fand darin 44,34 Proc. C und 6,22 Proc. H. Wenn man den N- und S-Gehalt unberücksichtigt lässt, so stimmen diese Zahlen fast genau zu der Formel $C_6H_{10}O_5$, welche Landwehr dem Gummi giebt, welches er aus Mucin dargestellt hatte. Das letztere enthält aber, wie ich mich überzeugt habe, keine Chondroïtinschwefelsäure und das von ihm stammende „Gummi" ist ganz verschieden von dem in Rede stehenden Knorpelproduct.

II. Spaltungsproducte und Constitution des Chondroïtins.

Die Zusammensetzung und Eigenschaften des Chondroïtins weisen unzweifelhaft darauf hin, dass dasselbe, wie von vorneherein zu vermuthen war, ein Kohlehydratabkömmling ist. Einen ganz sicheren Aufschluss über seine wahre Natur konnte indess nur die Untersuchung seiner Spaltungsproducte geben. Vor allen Dingen musste das Augenmerk auf die Darstellung und Analyse des Kupferoxyd reducirenden Körpers gerichtet sein.

1. Bisher Bekanntes über die „reducirende Substanz".

Bödecker[1]) scheint der Erste gewesen zu sein, welcher 1854 die Beobachtung machte, dass beim Kochen von hyalinem Knorpel mit Mineralsäuren eine Kupferoxyd reducirende Substanz entsteht. Er erhielt sie in Form einer Masse, welche die Farbe und den „süssen Geruch" des braunen Zuckersyrups hatte, aber nicht stickstofffrei und nicht gährungsfähig war. Bödecker nannte dieses Product Chondroïtsäure. Später (1861) nahm er diesen Namen zurück, weil er aus dem Rippenknorpel gährungsfähigen Zucker erhalten zu haben glaubte (a. a. O.). Diese Annahme stütze sich darauf, dass die Flüssigkeit, welche aus dem mit Salzsäure gekochten Knorpel durch Fällen mit Bleiessig und Ammoniak und Zerlegen des Niederschlages mit Schwefelwasserstoff gewonnen war, mit Hefe in Gährung überging. — Auch Meissner[2]) spricht von einer stickstofffreien, zuckerartigen Substanz.

J. de Bary[3]) hält das reducirende Spaltungsproduct, das er aus

1) Vgl. Fischer u. Bödecker, Ann. d. Chem. u. Ph. CXVII. Bd. S. 111. 1861.
2) Zeitschr. f. rad. Med. XIV. Bd. S. 315. 1862.
3) Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters. 1. Hft. S. 71. Berlin 1866.

Trachealknorpel darstellte, für eine schwer oder gar nicht krystallisirbare, linksdrehende Zuckerart, die aber nicht ganz stickstofffrei war und schwer in alkoholische Gährung überging.

Die Untersuchungen von de Bary setzte dann v. Mering[1]) fort, ohne indessen weiter zu kommen als jener. Namentlich gelang die Trennung des reducirenden Spaltungsproducts von peptonartigen Substanzen nicht, so dass die extractartige braune Masse 14 Proc. N enthielt.

Petri[2]) versuchte zwar die peptonartigen Substanzen zu entfernen, indem die betreffende, den reducirenden Körper enthaltende Lösung „mit Mercurichlorid gesättigt" wurde. Den „schönen, rein weissen Niederschlag", den Petri dann schliesslich durch Fällen mit Alkohol erhielt, bezeichnet er als eiweiss- und peptonfrei. Allein abgesehen davon, dass es in dieser Weise überhaupt nicht möglich ist, peptonartige Substanzen zu fällen, sah Petri auf Zusatz von Kali zu einer Lösung der Kupferverbindung der Substanz eine prachtvoll violette Färbung eintreten. Die Lösungen dieser Kupferverbindung, sowie der mit Alkohol gefällten Substanz, welche linksdrehend war, hinterliessen beim Verdunsten Krystalle, die nach Petri's Auffassung dem reducirenden Körper angehören sollen. Petri hat es im Wesentlichen mit dem gleichen Gemenge des letzteren mit Peptonen und anderen Substanzen zu thun gehabt, wie de Bary und v. Mering.

Mörner[3]), der diese Substanz nicht näher untersucht hat, giebt infolge dessen nur an, dass seine Chondroïtsäure nach dem Kochen mit Salzsäure Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirte und dass das Product rechtsdrehend war.

Diese wenigen Angaben über das reducirende Spaltungsproduct des Chondrins bieten keinerlei Anhaltspunkte für die Beurtheilung der wahren Natur dieses merkwürdigen Körpers, für welchen ich den Namen Chondrosin vorschlage. Seine Darstellung bereitete ebenfalls noch einige Schwierigkeiten, obgleich die hauptsächlichste derselben, die Trennung von eiweiss- und peptonartigen Substanzen infolge der Verwendung von eiweissfreiem Chondroïtin von selbst in Wegfall kam.

2. Darstellung und Analyse des Chondrosins.

Kocht man eine Lösung von Chondroïtin oder, was in diesem Falle dasselbe ist, von Chondroïtinschwefelsäure mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure, so beginnt, wie bereits erwähnt, die

1) Ein Beitrag zur Chemie des Knorpels. Strassburger Diss. Köln 1873.

2) Zur Chemie des Knorpels. Ber. d. chem. Ges. XII. Bd. S. 267. 1879.

3) a. a. O. S. 230.

Spaltung sofort, verläuft aber nur langsam und ist bei einem Säuregehalt von 2—3 Proc. erst nach 1—2 Stunden vollendet. Wenn man dann die nicht zu verdünnte Flüssigkeit mit viel Alkohol und ausserdem mit reichlichen Mengen von Aether versetzt, so wird das Chondrosin als Sulfat oder Hydrochlorat gefällt und erhärtet unter Alkohol zu einer spröden, leicht zerreiblichen Masse. Beim Kochen mit den genannten Säuren nimmt mit der fortschreitenden Spaltung des Chondroïtins die ursprünglich farblose Flüssigkeit eine immer dunkler werdende braune Färbung an, die bei starkem und anhaltendem Sieden infolge beginnender Verkohlung schwärzlich erscheinen kann. Von diesen dunkel gefärbten, secundären Zersetzungsproducten lässt sich das gefällte bräunliche Chondrosinsalz nur schwer befreien. Selbst wenn es gelingt, durch Behandeln seiner Lösungen mit Thierkohle und durch fractionirte Fällungen mit Alkohol das Chondrosinsulfat mehr oder weniger farblos zu erhalten, so färbt es sich beim Trocknen und Aufbewahren dennoch meist wieder dunkler, indem jene nothdürftig entfärbten, dem Chondrosin anhaftenden secundären Spaltungsproducte sich weiter zersetzen. In dieser Weise war daher von vorneherein kein zuverlässig reines Product für die Analyse zu erwarten. Wenn man dagegen für die Spaltung statt der Schwefel- oder Salzsäure verdünnte Salpetersäure anwendet, so erhält man ohne besondere Schwierigkeiten völlig reines Chondrosin. Letzteres wird selbst durch concentrirtere Salpetersäure in der Wärme nur sehr schwer angegriffen, ja man kann das Sulfat sogar mit Salpetersäure auf dem Wasserbade zur Trockne eindampfen, ohne dass es seine Eigenschaft, Kupferoxyd in alkalischer Lösung zu reduciren, einbüsst. Dagegen werden die secundären Zersetzungsproducte von der Salpetersäure anscheinend vollständig zerstört, so dass in der Lösung schliesslich keine das Chondrosin verunreinigenden gefärbten Producte enthalten sind.

Zur Darstellung des Chondrosins diente das oben S. 374 beschriebene, aus der Baryumverbindung erhaltene, völlig kalifreie Gemenge von Chondroïtin und Chondroïtinschwefelsäure. Dasselbe darf freie Schwefelsäure, aber keine Salzsäure enthalten, weil sonst eine Entwicklung von Chlor stattfinden würde. Es ist daher beim Auswaschen nur darauf zu achten, dass die letztgenannte Säure entfernt wird.

Man stellt aus jenem Gemenge der beiden Substanzen oder aus reinem Chondroïtin eine wässrige Lösung her, lässt dieselbe, wenn sie Alkohol enthält, bis zur Verdunstung des letzteren an einem warmen Orte stehen, fügt dann 2—3 Proc., höchstens 4 Proc. Salpetersäure hinzu und erhitzt sie in einem Glaskolben einige Stunden auf dem

Wasserbade oder siedet sie 1—1 ½ Stunden auf dem Sandbade, bis in einer Probe der Flüssigkeit auf Zusatz von reichlichen Mengen von Alkohol entweder gar keine Trübung sich zeigt oder wenigstens kein flockiger, sich leicht zusammenballender Niederschlag von unverändertem Chondroïtin entsteht. Die Flüssigkeit bleibt bis zuletzt farblos oder erscheint nur ganz schwach geblich gefärbt. Eine Entwicklung von salpetriger Säure während des Erhitzens ist nur bei grösserer Concentration der Lösungen in geringem Maasse zu bemerken.

Nach Beendigung der Spaltung muss die Flüssigkeit so concentrirt sein, dass auf Zusatz von viel Alkohol wenigstens eine stärkere Trübung entsteht. Wenn diese ausbleibt, so muss jene vor dem Fällen mit Alkohol-Aether durch Eindampfen bei gelinder Wärme eingeengt werden. Dann bringt man sie wieder in einen Glaskolben und setzt das mehrfache Volum Alkohol und reichliche Mengen Aether hinzu. Hierdurch entsteht ein farbloser oder hellgelblicher, syrupartiger Niederschlag, der sich nach einigen Stunden fest am Boden und an der Wandung des Glases absetzt und nach dem Abgiessen der alkoholisch-ätherischen Flüssigkeit unter reinem Alkohol nach kurzer Zeit zu einer spröden, von selbst zerbröckelnden Masse erhärtet. Diese besteht aus Chondrosinsulfat, wenn man statt des reinen Chondroïtins das mehrfach erwähnte schwefelsäurehaltige Gemenge verarbeitet hatte.

Aus diesem durch Waschen mit Alkohol vollständig von der anhaftenden Salpetersäure befreiten Chondrosinsulfat werden durch fractionirte Fällung mit Alkohol und Aether die reinen Präparate für die Analyse hergestellt. Man löst die Substanz zu diesem Zweck in wenig Wasser und versetzt die Lösung in einem Glaskolben mit etwas Schwefelsäure und so viel Alkohol, dass eine ziemlich starke Trübung entsteht, die man dann absitzen lässt. Nach etwa 12 Stunden ist die Flüssigkeit völlig klar geworden. Sie wird jetzt abgegossen und wieder in derselben Weise mit Alkohol bis zur Entstehung einer starken Trübung versetzt. Der Niederschlag, welchen man nach dem Absitzen erhält, bildet Fraction I des reinen Chondrosinsulfats. Durch weiteren Zusatz von Alkohol und etwas Aether zu der abgegossenen, klaren Flüssigkeit erhält man Fraction II und dann in derselben Weise durch noch mehr Alkohol und Aether die Fractionen III und IV.

Wenn der Niederschlag von Chondrosinsulfat bei den einzelnen Fällungen keine zu dicke Schicht am Glase bildet, so erhärtet er nach der Entfernung der Mutterlauge und nach dem Uebergiessen

mit starkem Alkohol sehr bald und löst sich von der Wandung des Glases in Form vollkommen kugeliger Körnchen ab, die beim Hin- und Herschwenken des Glaskolbens wie feiner Sand umherrollen. Dickere Schichten des Niederschlages bilden nach dem Erhärten unregelmässige Schollen und Plättchen.

Man spült das erhärtete Chondrosinsulfat mit Alkohol in eine Glasschale und wäscht es mit diesem durch Decantiren so lange aus, bis der Alkohol keine Spur von Schwefelsäure mehr aufnimmt.

Die erste Fällung ist gewöhnlich ganz schwach gelblich gefärbt, die weiteren Fractionen bilden nach dem Trocknen eine völlig weisse, wie krystallinisch erscheinende, sehr leicht zerreibliche Masse, deren Lösungen stark sauer reagiren und nach dem Eintrocknen das Chondrosinsulfat in Form einer völlig durchsichtigen, farblosen, glasigen Schicht zurücklassen, die niemals auch nur eine Andeutung von Krystallisation zeigt.

Für die Analyse wurde die Substanz im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet und ein constantes Gewicht nach etwa 10—14 Tagen erreicht.

Präparat X. Chondrosinsulfat; in der angegebenen Weise durch Kochen mit Salpetersäure erhalten.

1. Fraction II. 0,2223 Substanz, mit vorgelegtem Bleichromat verbrannt, geben 0,2885 CO_2, entsprechend 0,0787 C = 35,40 Proc. und 0,1127 H_2O, entsprechend 0,0125 H = 5,62 Proc.

2. Fraction III. 0,1966 Substanz geben 0,2579 CO_2, entsprechend 0,0703 C = 35,76 Proc. und 0,0956 H_2O, entsprechend 0,0106 H = 5,39 Proc.

3. Fraction IV. 0,3609 Substanz geben nach der Methode von Kjeldahl 0,0123 N = 3,40 Proc.

4. Fraction II. 0,4399 Substanz geben nach der Ausfällung der Schwefelsäure mittelst $BaCl_2$ und nach dem Eindampfen des sauren Filtrats bei der Behandlung nach der Kjeldahl'schen Methode 0,0150 N = 3,40 Proc.

5. Fraction II. 0,4399 Substanz (vgl. unter 4) geben bei der Fällung mit $BaCl_2$ 0,1277 $BaSO_4$, entsprechend 0,0536 H_2SO_4 = 12,18 Proc. oder 11,93 Proc. SO_4

6. Fraction IV. 0,2181 Substanz geben 0,0640 $BaSO_4$, entsprechend 0,0268 H_2SO_4 = 12,38 Proc. oder 12,05 Proc. SO_4.

Es wurden gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	Mittel
C	35,40	35,76	—	—	—	—	35,58
H	5,62	5,39	—	—	—	—	5,50
N	—	—	3,40	3,40	—	—	3,40
SO_4	—	—	—	—	11,93	12,05	11,99

Das Chondrosinsulfat hat nach diesen Werthen die Zusammensetzung:



$$(C_{12}H_{21}NO_{11})_2H_2SO_4.$$

	Berechnet	Gefunden
C	35,64	35,58
H	5,44	5,50
N	3,46	3,40
SO_4	11,88	11,99

Die Schwefelsäure ist als SO_4 berechnet, weil der H derselben in dem gefundenen Gesammtwasserstoff mit enthalten ist.

Die Thatsache, dass dieses durch Kochen das Chondroïtins mit verdünnter Salpetersäure dargestellte Chondrosin in alkalischer Lösung Kupferoxyd in ausgezeichneter Weise reducirt, schliesst von vorneherein die Annahme aus, dass dasselbe kein einfaches Spaltungsproduct sei, sondern dass sich an seiner Bildung auch ein Oxydationsvorgang betheilige. Dennoch durfte es nicht unterlassen werden, die *Identität dieses Chondrosins mit dem durch Erhitzen von Chondroïtin mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure entstehenden* reducirenden Körper direct nachzuweisen.

Die Spaltung des Chondroïtins wurde durch *Kochen mit verdünnter Schwefelsäure* ausgeführt, das durch Alkohol und Aether gefällte Chondrosinsulfat, wenn es stark gelb oder braun gefärbt erschien, erst mit Thierkohle entfärbt und dann in der angegebenen Weise durch fractionirte Fällungen gereinigt. Es hat in jeder Beziehung die gleichen Eigenschaften, wie das durch Erhitzen mit Salpetersäure gewonnene Präparat; namentlich bildet es nach dem Erhärten unter Alkohol die erwähnten charakteristischen, sandartigen Kügelchen, oder die dünnen Lamellen, die sich von der Wandung des Glases von selbst ablösen. Gewöhnlich ist es nach dem Trocknen ein wenig gelblich gefärbt; doch gelingt es auch, fast farblose Präparate zu erhalten.

Das Auswaschen und Trocknen erfolgte in der beim Präparat X angegebenen Weise.

Präparate XI und XII. Chondrosinsulfat, durch Erhitzen von Chondroïtin mit verdünnter Schwefelsäure dargestellt.

1. (XI.) 0,2746 Substanz geben 0,3579 CO_2, entsprechend 0,0976 C = 35,54 Proc. und 0,1389 H_2O, entsprechend 0,0154 H = 5,60 Proc.

2. (XII.) 0,3992 Substanz geben nach der Methode von *Kjeldahl* 0,0135 N = 3,38 Proc.

3. (XII.) Die Filtrate von der Schwefelsäurebestimmung unter 5 und 6 werden vereinigt und nach dem Eindampfen zur N-Bestimmung nach *Kjeldahl* verwandt. Es geben 0,2648 + 0,2108 = 0,4756 Substanz 0,0168 N = 3,53 Proc. Nach dem Titriren wird das NH_3 nochmals ab-

destillirt und nach dem Eindampfen mit Salzsäure als Salmiak bestimmt. Gefunden 0,0639 Salmiak, entsprechend 0,0166 N = 3,49 Proc.

4. (XI.) 0,2932 Substanz geben durch Fällen mit $BaCl_2$ 0,0892 $BaSO_4$, entsprechend 0,0375 H_2SO_4 = 12,78 Proc. oder 12,51 Proc. SO_4.

5. (XII.) 0,2648 Substanz geben 0,0751 $BaSO_4$, entsprechend 0,0316 H_2SO_4 = 11,93 Proc. oder 11,68 Proc. SO_4.

6. (XII.) 0,2108 Substanz geben 0,0601 $BaSO_4$, entsprechend 0,0252 H_2SO_4 = 11,95 Proc. oder 11,71 Proc. SO_4.

Es wurden also gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
C	35,54	—	—	—	—	—
H	5,60	—	—	—	—	—
N	—	3,38	3,49	—	—	—
SO_4	—	—	—	12,51	11,68	11,71

Diese Zahlen bestätigen für das Chondrosinsulfat die oben gegebene Formel



$$(C_{12}H_{21}NO_{11})_2H_2SO_4.$$

	Berechnet	Gefunden im Mittel
C	35,64	35,54
H	5,44	5,60
N	3,46	3,44
SO_4	11,88	11,98

Das unter Atmosphärendruck bei gewöhnlicher Temperatur über Schwefelsäure getrocknete Chondrosinsulfat enthält noch $^1/_2$ Mol. H_2O, welches unter sonst gleichen Bedingungen im Vacuum erst nach 10—14 Tagen fortgeht.

1,0117 Substanz verloren im Vacuum 0,0121 H_2O = 1,19 Proc., entsprechend der Formel:



$$(C_{12}H_{21}NO_{11})_2H_2SO_4 + {}^1/_2H_2O.$$

	Berechnet	Gefunden
H_2O	1,10	1,19

Aus den Analysen des Sulfats ergiebt sich für das freie Chondrosin die Zusammensetzung:



$$C_{12}H_{21}NO_{11}.$$

3. Eigenschaften des Chondrosins.

Das Chondrosin ist keine Base, sondern eine Säure, die sich nach Art der Amidosäuren sowohl mit Säuren, als auch mit Basen verbindet. Wenn man zu einer Lösung des Sulfats Barytwasser hinzufügt und den überschüssigen Baryt durch Kohlensäure entfernt, so erhält man eine alkalisch reagirende Flüssigkeit, aus welcher durch Alkohol die Baryumverbindung gefällt wird, welche sich aber rasch zersetzt.

Das freie Chondrosin, welches am einfachsten durch Beındeln der Sulfatlösung mit Bleioxyd und Ausfällung des gelösten leies aus dem Filtrat durch Schwefelwasserstoff dargestellt wird, ldet eine gummiartige Masse, die beim Stehen und beim Einocknen ihrer Lösungen leicht eine gelbe oder bräunliche Färbung ımimmt, so dass also diese Substanz nur in ihren Verbindungen mit ıuren Beständigkeit hat.

Metallsalze bringen in den Lösungen des Chondrosins keine iederschläge hervor; nur durch Bleiessig und viel Ammoniak wird ı zum Theil gefällt; Kupfer- und Quecksilberoxyd hält es auch in egenwart von Alkalien in Lösung.

Die charakteristische Eigenschaft des Chondrosins ist die Reuction von Kupferoxyd in alkalischer Lösung. Dieselbe tritt ›er bei gewöhnlicher Temperatur selbst nach längerer Zeit nicht ein, hr leicht dagegen beim Erhitzen und ist dann so schön, wie beim insten Traubenzucker.

Die Bestimmung des Reductionsvermögens geschah in ›r Weise, dass eine sehr verdünnte Chondrosinsulfatlösung unter Umıhren in eine ebenfalls verdünnte siedende Mannit-Kupferoxydlösung ›gossen, das ausgeschiedene Kupferoxyl auf einem Filter gesammelt, it heissem Wasser gut ausgewaschen, in Kupferoxyd umgewandelt ıd dieses gewogen wurde.

Präparat X. Fraction IV (vgl. S. 382).

1. 0,1242 Substanz reduciren 0,1332 CuO; demnach 404 Substanz, tsprechend 1 Mol. Chondrosin, 433,2 Theile oder 5,48 Mol. CuO.

2. 0,2181 Substanz reduciren 0,2284 CuO; demnach 404 Substanz, tsprechend 1 Mol. Chondrosin, 423,0 Theile oder 5,35 Mol. CuO.

Präparat XII.

3. 0,1256 Substanz reduciren 0,1355 CuO; demnach 404 Substanz, ıtsprechend 1 Mol. Chondrosin, 435,8 Theile oder 5,51 Mol. CuO.

Es reducirt also 1 Mol. Chondrosin:

1.	2.	3.	im Mittel
5,48	5,35	5,51	5,45 Mol. CuO.

Die gefundene Mittelzahl kann wegen der Uebereinstimmung der 'erthe unter 1. und 3. auf 5,50 Mol. CuO abgerundet werden. as Reductionsvermögen des Chondrosins ist nach diesen Bestimungen etwas grösser, als das des Traubenzuckers und scheint von ›r Concentration der Lösungen und von anderen Nebenumständen ıabhängig zu sein.

Das Chondrosinsulfat dreht die Ebene des polarisirten ichts nach rechts. Die specifische Drehung wurde in einer Lösung

bestimmt, die aus einer über Schwefelsäure getrockneten und gewogenen Menge des Sulfats hergestellt war und in der ausserdem zur Controle der Chondrosingehalt durch die Reduction von Kupferoxyd festgestellt wurde.

Die Concentration der Lösung war folgende:

In 1 ccm bei 18°
durch Wägung bestimmt. . . . = 0,0372 g Chondrosinsulfat
durch Reduction von CuO gefunden = 0,0368 g "
Im Mittel: 0,0370 g Chondrosinsulfat,
entsprechend 0,0325 freien Chondrosins.

Der Drehungswinkel dieser Lösung in 200 mm langer Röhre betrug im Mittel aus einer grösseren Anzahl unter einander gut übereinstimmender Ablesungen am Wild'schen Polaristrobometer bei Natriumlicht + 2,73°. Für das Sulfat, auf freies Chondrosin berechnet, ist daher:

$$\alpha_D = +42,0.$$

4. Spaltungsproducte und Constitution des Chondrosins.

Bringt man in eine Lösung von Chondrosinsulfat einen Ueberschuss von Barythydrat und fügt dann zu der vom Baryumsulfat abfiltrirten Flüssigkeit eine reichliche Menge heiss gesättigten Barytwassers hinzu, so färbt sich dieselbe sofort citronengelb und beim Erwärmen auf 40—50° scheiden sich orangegelbe Flocken aus, die schliesslich einen reichlichen Niederschlag einer basischen Baryumverbindung bilden. Es ist genau die gleiche charakteristische Erscheinung, wie sie unter ähnlichen Bedingungen bei der Entstehung eines durch seine intensiv citronen- bis orangegelbe Färbung ausgezeichneten Niederschlages von basisch-glykuronsaurem Baryum beobachtet wird[1]), so dass diese Reaction allein ausreichend ist, um die Annahme zu rechtfertigen, dass beim Erwärmen von Chondrosin mit Barythydrat eine Abspaltung von Glykuronsäure stattfindet. In der That liess sich aus jenem Niederschlag eine neutrale Baryumverbindung darstellen[2]), die alle Merkmale einer Glykuronsäureverbindung aufwies, namentlich stickstofffrei war und Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirte. Nur die Baryumbestimmung ergab keine ganz befriedigenden Resultate, indem stets mehr Baryum gefunden wurde, als der Berechnung entsprach, in einem Falle z. B. 27,81 Proc. Baryum statt der verlangten 26,19 Proc. Es konnte aber

1) Vgl. Ueber Stoffwechselproducte nach Campherfütterung. Zeitschr. f. phys. Chemie. III. Bd. S. 442. 1879.

2) Ebenda.

leicht festgestellt werden, dass dieser höhere Baryumgehalt von der Gegenwart anderer Säuren abhängig ist, die sich bei dieser Behandlung des Chondrosins durch eine weitergehende Zersetzung aus der Glykuronsäure bilden.

Wenn man eine mit überschüssigem Barythydrat versetzte Chondrosinlösung längere Zeit kocht, so verschwindet die Glykuronsäure schliesslich vollständig, was man daran erkennt, dass eine durch Schwefelsäure vom Baryum befreite Probe des Gemisches keine Reduction von Kupferoxyd mehr bewirkt. Nach dieser Behandlung liessen sich unter den Zersetzungsproducten drei verschiedene stickstofffreie Säuren nachweisen. Die Untersuchung derselben musste wegen der umständlichen und sehr zeitraubenden Gewinnung grösserer Mengen von Chondrosin auf die Darstellung und Analyse ihrer Baryumverbindungen beschränkt bleiben. Es kam zunächst auch nur darauf an, mit Hülfe dieser Zersetzungsproducte sicher festzustellen, dass bei dieser Spaltung des Chondrosins in der That die Glykuronsäure auftritt.

Wenn beim Erhitzen des Chondrosins mit Barythydrat die Zersetzung so weit fortgeschritten ist, dass das Gemisch Kupferoxyd nicht mehr reducirt, so versetzt man dasselbe mit dem 2—3fachen Volumen Alkohol und lässt erkalten. Der Niederschlag, der neben überschüssigem Barythydrat die basischen Verbindungen der drei Säuren enthält, wird auf einem Filter gesammelt und erst mit Alkohol und dann mit Wasser ausgewaschen. In das letztere geht eine leicht lösliche basische Baryumverbindung über, während auf dem Filter eine unlösliche zurückbleibt, die aber nicht in allen Fällen derselben Säure angehört. Die aus der basischen Verbindung dargestellten neutralen Baryumsalze haben zwar dieselbe Beschaffenheit und zeigen die gleichen Löslichkeitsverhältnisse, allein nach den Ergebnissen der Analysen bestehen sie bald aus einer zweibasischen Säure mit 6 At. C, bald aus einer mit 5 At. C. Die geringe Menge des Materials gestattete nicht, die Bedingungen festzustellen, unter denen die eine oder die andere dieser Säuren aus dem Chondrosin hervorgehen.

Die Zersetzung des letzteren wurde entweder in der angegebenen Weise durch einfaches Erhitzen oder unter gleichzeitigem Einleiten von Luft vorgenommen, ohne dass diese Verschiedenheit des Verfahrens einen deutlichen Einfluss auf die Zersetzungsproducte erkennen liess. Es scheint aber, dass bei sehr anhaltendem Kochen mit einem reichlichen Ueberschuss von Barythydrat nur die Säure mit 5 At. C erhalten wird.

Die in der angegebenen Weise gewonnene und auf dem Filter ausgewaschene basische Baryumverbindung wird mit einem geringen Ueberschuss von verdünnter Schwefelsäure unter Erwärmen zerlegt, das Filtrat mit Barytwasser genau neutralisirt, mit reiner Thierkohle entfärbt und wieder filtrirt. Die farblose Flüssigkeit giebt, wenn sie nicht zu verdünnt ist, auf Zusatz von Alkohol einen weissen, flockigen Niederschlag, der auf einem Filter gesammelt, mit Alkohol ausgewaschen und getrocknet wird. Diese neutrale Baryumverbindung löst sich etwas langsam, aber in nicht unbedeutenden Mengen in Wasser. Zuweilen bleibt ein kleiner Rest einer basischen Verbindung ungelöst. Von dieser befreit man das neutrale Salz, wenn man die filtrirte Lösung desselben nochmals mit Alkohol fällt.

Die in dieser Weise erhaltenen Baryumsalze bilden eine lockere, weisse, kreideartige Masse, die bei dichterem Gefüge zuweilen etwas gelblich gefärbt erscheint. Für die Analyse wurden die Präparate bei 105—108° im Luftbade getrocknet, obgleich sie in der Regel schon bei 80—90° ein constantes Gewicht annehmen.

Präparat XIII. Neutrale Baryumverbindung der stickstofffreien Säure mit 6 At. C. Durch Zersetzung von Chondrosin unter Einleiten von Luft erhalten.

1. 0,2383 Substanz geben 0,1874 CO_2, entsprechend 0,0511 C = 21,44 Proc. und 0,0560 H_2O, entsprechend 0,0062 H = 2,60 Proc. Im Schiffchen hinterbleiben 0,1418 $BaCO_3$, entsprechend 0,0985 Ba = 41,33 Proc.

Bei allen Verbrennungen dieser Salze besteht der Rückstand im Schiffchen selbst nach dem stärksten Glühen aus reinem Baryumcarbonat. Aetzbaryt bildet sich dabei nicht. In der vorstehenden Analyse betrug der Rückstand im Schiffchen 0,1418; dieser Menge $BaCO_3$ entsprechen 0,0086 C; die directe Bestimmung mittelst Schmelzen mit Boraxglas ergab 0,0307 CO_2 oder 0,0084 C.

Präparat XIV. Wie das vorige; aber von einer anderen Darstellung.

2. 0,1384 Substanz geben 0,1110 CO_2, entsprechend 0,0302 C = 21,83 Proc. und 0,0344 H_2O, entsprechend 0,0038 H = 2,73 Proc.; im Schiffchen bleiben 0,0783 $BaCO_3$ zurück, entsprechend 0,0544 Ba = 39,31 Proc.

Den gefundenen Zahlen entspricht am besten die Formel:



$C_6H_8BaO_7$.

	Berechnet	1.	2.
C	21,88	21,44	21,83
H	2,43	2,60	2,73
Ba	41,64	41,33	39,31

Nur die Baryummenge in der 2. Analyse ist um 2 Proc. geringer als die verlangte. Wahrscheinlich handelt es sich dabei bloss um einen während der Verbrennung oder bei der Herausnahme des Schiffchens aus dem Verbrennungsrohr herbeigeführten Verlust.

Ueber die Natur dieser Säure lässt sich nichts Bestimmtes angeben, da eine weitere Untersuchung derselben im freien Zustande und in Form anderer Verbindungen der geringen Menge wegen nicht möglich war. Sie ist isomer mit der Trioxyadipin- und Hydruvinsäure und auch mit der Glykuronsäure, aber im Gegensatz zu dieser zweibasisch.

Die Baryumverbindung der anderen zweibasischen, aus dem Chondrosin unter anscheinend den gleichen Bedingungen entstehenden Säure mit 5 At. C wurde in derselben Weise erhalten und gereinigt. Sie bildet ebenfalls eine weisse, kreideartige Masse, die für die Analyse bei 105—108° getrocknet wurde.

Präparat XV. Neutrales Baryumsalz einer stickstofffreien, zweibasischen Säure mit 5 At. C, aus Chondrosin durch Kochen mit Barythydrat ohne Einleiten von Luft erhalten.

1. 0,3327 Substanz mit Chromoxyd im Schiffchen verbrannt geben 0,2310 CO_2, entsprechend 0,0630 C = 18,93 Proc. und 0,0643 H_2O, entsprechend 0,0071 H = 2,13 Proc.

2. 0,2275 Substanz geben beim Verbrennen im Tigel mit concentrirter Schwefelsäure 0,1693 $BaSO_4$, entsprechend 0,0995 Ba = 43,73 Proc.

Diese Zahlen geben für die Verbindung die Formel:



$C_5H_6BaO_7$.

	Berechnet	Gefunden
C	19,04	18,93
H	1,90	2,13
Ba	43,49	43,73

Die freie Säure, welche demnach die Zusammensetzung $C_5H_8O_7$ hat und mit der Aposorbinsäure und Cassonsäure isomer ist, bildet unmittelbar nach dem Verdunsten ihrer Lösungen bei gelinder Wärme einen etwas bräunlich gefärbten Syrup, der zu einer gummiartigen Masse eintrocknet, die weder alkalische Kupfer-, noch ammoniakalische Silberlösungen reducirt. Man könnte diese Säure vielleicht als Trioxyglutarsäure auffassen.

Die dritte Säure endlich, welche beim anhaltenden Kochen von Chondrosin mit Barythydrat entsteht, bildet mit Barythydrat keine unmittelbar unlösliche basische Verbindung und findet sich in dem wässrigen Filtrat, welches beim Auswaschen der basischen Verbindungen erhalten wird. Dasselbe wurde durch Kohlensäure vom überschüssigen Baryt befreit, die filtrirte Flüssigkeit eingeengt, hierauf abermals mit überschüssigem Barythydrat versetzt, mit Alkohol gefällt und der Niederschlag in Wasser gelöst. Durch diese Behandlung werden die letzten Reste der in Wasser unlöslichen basischen Baryumverbindungen entfernt. Die Lösung wird mit Schwefelsäure genau

neutralisirt, mit Thierkohle entfärbt, filtrirt, die Flüssigkeit auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Alkohol gefällt.

Das in dieser Weise erhaltene neutrale Baryumsalz bildet eine in Wasser in allen Verhältnissen leicht lösliche, farblose oder nur schwach gelblich gefärbte gummiartige Masse, die nur im vollkommen trockenen Zustande eine sprödere Beschaffenheit annimmt. Für die Analyse wurden die concentrirten Lösungen im Verbrennungsschiffchen oder im Tigel eingetrocknet und die Substanz dann bei 105—108 ° auf constantes Gewicht gebracht.

Präparat XVI. Neutrales, in Wasser sehr leicht lösliches Baryumsalz einer durch Zersetzen von Chondrosin mit Barythydrat erhaltenen einbasischen Säure.

1. 0,3261 Substanz geben 0,2811 CO_2, entsprechend 0,0766 C = 23,49 Proc. und 0,1063 H_2O, entsprechend 0,0118 H = 3,61 Proc.

2. 0,0574 Substanz geben 0,0331 $BaSO_4$, entsprechend 0,0194 Ba = 33,79 Proc.

3. 0,2567 Substanz von einer anderen Darstellung geben 0,1515 $BaSO_4$, entsprechend 0,0890 Ba — 34,67 Proc.

Die Zusammensetzung dieses Baryumsalzes ist demnach:



$(C_4H_7O_5)_2Ba$.

	Berechnet	1.	2.	3.
C	23,58	23,49	—	—
H	3,44	3,61	—	—
Ba	33,66	—	33,79	34,67

Die freie Säure konnte wegen der geringen Menge der Substanz nicht untersucht werden. Sie ist wahrscheinlich homolog der Glykonsäure und kann in Analogie mit dieser vorläufig Chondronsäure genannt werden.

Jetzt kam es zunächst darauf an, zu untersuchen, ob eine oder die andere dieser drei Säuren bei der gleichen Behandlung aus der Glykuronsäure entsteht. Die letztere wurde aus Euxanthinsäure dargestellt und mit Barythydrat bis zum Verschwinden der Reduction von Kupferoxyd gekocht. Dann wurde in derselben Weise wie bei der Darstellung der Säuren aus dem Chondrosin verfahren und dabei eine in Wasser schwer und eine leicht lösliche neutrale Baryumverbindung erhalten. Erstere ist wahrscheinlich das Salz der Trioxyglutarsäure und jedenfalls identisch mit der entsprechenden aus dem Chondrosin dargestellten und oben beschriebenen Verbindung.

Präparat XVII. Neutrales, in Wasser schwer lösliches Baryumsalz einer durch Kochen von Glykuronsäure mit Barythydrat und gleichzeitigem Einleiten von Luft erhaltenen zweibasischen Säure (Trioxyglutarsäure).

1. 0,3248 Substanz geben 0,2234 CO_2 (davon aus dem Rückstand im Schiffchen durch Boraxglas bestimmt 0,0458), entsprechend 0,0609 C = 18,75 Proc. und 0,0640 H_2O, entsprechend 0,0071 H = 2,18 Proc.; im Schiffchen bleiben 0,2046 $BaCO_3$ zurück, entsprechend 0,1422 Ba = 43,78 Proc.

2. 0,1035 Substanz geben beim Verbrennen im Tigel mit Schwefelsäure 0,0767 $BaSO_4$, entsprechend 0,0450 Ba = 43,47 Proc.

Diese Zahlen geben die bereits bekannte Formel:



$C_5H_6BaO_7$.

	Berechnet	1.	2.
C	19,04	18,75	—
H	1,90	2,18	—
Ba	43,49	43,78	43,47

Die freie Säure wurde durch Zerlegen des Baryumsalzes mit überschüssiger Schwefelsäure, Entfernung der letzteren aus dem Filtrat mittelst Bleioxyd und des gelösten Bleies durch Schwefelwasserstoff erhalten. Nach dem Verdunsten ihrer Lösungen hinterblieb sie in Form eines etwas bräunlich gefärbten Syrups, der seiner geringen Menge wegen nicht weiter untersucht werden konnte.

Die Baryumverbindung einer mit der Trioxyadipinsäure isomeren Säure, wie sie bei der Zersetzung des Chondrosins gefunden wurde (vgl. oben S. 388), kam als Derivat der Glykuronsäure im reinen Zustand nicht zur Beobachtung. Dagegen lieferten zwei verschiedene Darstellungen statt der erwarteten Trioxyglutarsäureverbindung Präparate von der gleichen Beschaffenheit wie die letztere, von welchen aber das eine 42,21 Proc., das andere 42,02 Proc. Ba enthielt, während das trioxyglutarsaure Baryum 43,49 Proc. und das der Trioxyadipinsäureverbindung isomere Salz 41,64 Proc. Ba verlangen. Jene Präparate bestanden offenbar aus Gemengen der beiden Verbindungen und es ist daher die Annahme gerechtfertigt, dass die der Trioxyadipinsäure isomere Säure bei der angegebenen Behandlung auch aus der Glykuronsäure entsteht.

Die Glykuronsäure liefert aber auch ein in Wasser sehr leicht lösliches neutrales Baryumsalz, welches in derselben Weise dargestellt wurde und die gleiche gummiartige Beschaffenheit hat, wie das aus dem Chondrosin erhaltene chondronsaure Baryum. Allein die Analyse ergab, dass es mit diesem nicht identisch ist, sondern einer zweibasischen Säure mit 5 At. C angehört, die vielleicht eine Dioxyglutarsäure ist.

Die leicht gelblich gefärbte, gummiartige Masse wird für die Analyse bei 105—108° bis zum constanten Gewicht getrocknet.

Präparat XVIII. Neutrales, in Wasser sehr leicht lösliches Baryumsalz einer durch Kochen von Glykuronsäure mit Barythydrat erhaltenen zweibasischen Säure (Dioxyglutarsäure).

1. 0,1574 Substanz geben 0,1149 CO_2 (davon im Schiffchen als $BaCO_3$

0,0229), entsprechend 0,0313 C = 19,87 und 0,0415 H_2O, entsprechend 0,0046 H = 2,92 Proc.

2. 0,3375 Substanz geben bei der Verbrennung im Tigel mit concentrirter Schwefelsäure 0,2611 $BaSO_4$, entsprechend 0,1535 Ba = 45,48 Proc.

Die der Dioxyglutarsäure entsprechende Formel dieser Verbindung ist:

$$C_5H_6BaO_6.$$

	Berechnet	1.	2.
C	20,06	19,87	—
H	2,01	2,92	—
Ba	45,82	—	45,48

Die Baryumverbindung dieser Säure wurde unter den Zersetzungsproducten des Chondrosins nicht gefunden. Wenn sie unter denselben als Abkömmling der Glykuronsäure überhaupt auftritt, was nicht nothwendig erscheint, so kann ihre Menge doch nur gering sein. Sie ist dann bei den verschiedenen Fällungen mit Alkohol in diesem gleichsam wie in der Mutterlauge beim Umkrystallisiren zurückgeblieben.

Die ganze Menge des bei der Zersetzung der Glykuronsäure gebildeten leicht löslichen Baryumsalzes bestand aus dieser Dioxyglutarsäureverbindung. Chondronsäure entsteht dabei nicht. Dieselbe kann daher nicht von der Glykuronsäure des Chondrosins abstammen, sondern muss einem anderen Componenten desselben zugeschrieben werden.

Nimmt man an, dass das Chondrosin sich unter Wasseraufnahme glatt in zwei Componenten spaltet, von denen der eine Glykuronsäure ist, so bleibt für den anderen die Zusammensetzung des Glykosamins übrig, denn es ist:



$$\underset{\text{Chondrosin.}}{C_{12}H_{21}NO_{11}} + H_2O = \underset{\text{Glykuronsäure.}}{C_6H_{10}O_7} + \underset{\text{Glykosamin.}}{C_6H_{13}NO_5}$$

Es war von vorneherein nicht zu erwarten, dass die directe Darstellung des Glykosamins gelingen werde, weil dasselbe sich unter der Einwirkung der Alkalien rasch weiter zersetzt, während Säuren eine derartige Spaltung des Chondrosins überhaupt nicht herbeiführen. Zur Entscheidung dieser Frage blieb daher nur der Weg offen, zu untersuchen, ob beim Erhitzen mit Barythydrat aus dem Glykosamin die Chondronsäure entsteht, die unter den Spaltungsproducten des Chondrosins gefunden wurde und die nicht von der Glykuronsäure abstammt. Das aus gereinigten Hummerpanzern dargestellte salzsaure Glykosamin wurde in derselben Weise wie das Chondrosin und die Glykuronsäure mit Barytwasser gekocht. Dabei

nimmt die Flüssigkeit in weit höherem Grade eine schwarzbraune Färbung an, als bei der gleichen Behandlung der beiden anderen genannten Substanzen, und es scheiden sich reichliche Mengen kohliger Massen und etwas Baryumcarbonat ab, während unlösliche basische Baryumverbindungen nicht auftreten.

Man erhält schliesslich, nachdem man vorher das Chlor durch wiederholtes Fällen der basischen Baryumverbindung mittelst Alkohol oder besser durch schwefelsaures Silber entfernt hat, ein neutrales, in Wasser sehr leicht lösliches Baryumsalz von gummiartiger Beschaffenheit, das sich in dieser Beziehung genau wie das chondronsaure Baryum verhält. Nur die von 6 verschiedenen Präparaten ausgeführten Analysen ergaben nicht unerhebliche Abweichungen von dem verlangten Baryum- und namentlich C-Gehalt.

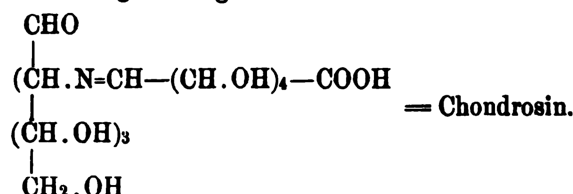
Es wurden gefunden:

	I.		II.	III.	IV.	V.	VI.
C	25,39	26,33	26,52	26,32	—	—	—
H	3,55	3,84	3,68	3,79	—	—	—
Ba	33,34	—	32,17	32,64	31,96	32,07	33,76

Aus diesen Zahlen lässt sich keine, auch nur annähernd wahrscheinliche Formel berechnen, sie nähern sich aber den Werthen, welche das chondronsaure Baryum verlangt. Dies spricht dafür, dass wir es in der That mit dieser Verbindung zu thun haben. Der höhere C-Gehalt ist auf Verunreinigungen zurückzuführen, die wahrscheinlich jenen vorhin erwähnten, in reichlicher Menge auftretenden schwarzbraunen, humusartigen Massen entstammen. Man darf daher wohl annehmen, dass die bei der Zersetzung des Chondrosins sich bildende Chondronsäure den gleichen Ursprung hat, dass also das Glykosamin ein Component des Chondrosins ist. Sicher ist ferner, dass aus dem ersteren keine Säure entsteht, die ein schwer lösliches neutrales Baryumsalz giebt, demnach auch nicht Trioxyglutarsäure. Da die letztere aber sowohl bei der Zersetzung des Chondrosins, als auch der Glykuronsäure nachgewiesen wurde, so findet dadurch die Betheiligung der letzteren an dem Aufbau des Chondrosins ihre volle Bestätigung.

Wenn man alle vorerwähnten Thatsachen berücksichtigt, so kann es kaum einem Zweifel unterliegen, dass das Chondrosin aus den Atomgruppen der Glykuronsäure und des Glykosamins zusammengesetzt ist. Damit ist aber im Wesentlichen auch seine Constitution klargestellt. Da es durch Säuren nicht in der für die Kohlehydrate und ihre Abkömmlinge charakteristischen Weise unter Auftreten der einfachen Gruppen mit 6 Atom C weiter

gespalten wird, während Alkalien dies leicht unter gleichzeitiger Entwicklung von Ammoniak zu Wege bringen, so darf hieraus gefolgert werden, dass die Glykuronsäuregruppe und das Glykosamin nicht in der Weise wie z. B. die Glykose mit der Fructose (Lävulose) im Rohrzucker, sondern durch Vermittelung des N mit einander verbunden sind. Nach dieser Auffassung ergiebt sich für das Chondrosin die folgende Constitutionsformel, die das ganze Verhalten dieser Verbindung hinlänglich erklärt:



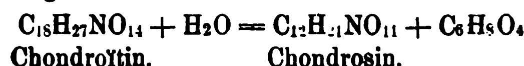
$$\begin{array}{l} CHO \\ | \\ (CH.N{=}CH{-}(CH.OH)_4{-}COOH \\ | \\ (CH.OH)_3 \\ | \\ CH_2.OH \end{array} = \text{Chondrosin.}$$

Die Abspaltung der Glykuronsäure durch Alkalien kann in der Weise gedacht werden, dass unter Betheiligung von 2 Mol. H_2O zunächst 2 Hydroxyle an dem betreffenden C-Atom auftreten und dass daraus dann durch Austritt von 1 Mol. H_2O die Aldehydgruppe der Glykuronsäure hervorgeht, nach folgendem Schema:



$$\ldots N{=}CH\ldots + 2H_2O = \ldots NH_2 + CH(OH)_2\ldots = \ldots NH_2 + CHO\ldots + H_2O.$$

Es fragt sich nun weiter, welche Producte neben dem Chondrosin bei der Spaltung des Chondroïtins durch Säuren auftreten. Nimmt man an, dass der Vorgang unter Aufnahme von 1 Mol. H_2O verläuft, so ergiebt sich für denselben folgende Formelgleichung:



$$\underset{\text{Chondroïtin.}}{C_{18}H_{27}NO_{14}} + H_2O = \underset{\text{Chondrosin.}}{C_{12}H_{21}NO_{11}} + C_6H_8O_4$$

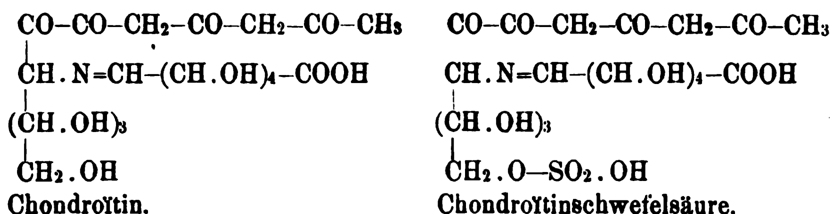
Ein Spaltungsproduct von der Zusammensetzung $C_6H_8O_4$ liess sich aber trotz wiederholter Untersuchungen nicht nachweisen. Dagegen tritt gleichzeitig mit dem Chondrosin Essigsäure auf, die in das Destillat übergeht, wenn man das Chondroïtin mit verdünnter Schwefelsäure in einer Retorte bis zur vollständigen Umwandlung kocht. Im Retorteninhalt konnte ausser dem Chondrosin kein anderes Product gefunden werden. Das aus dem Destillat dargestellte Silbersalz hatte alle Eigenschaften des essigsauren Silbers und gab 64,56 Proc. Ag, während die Rechnung 64,66 Proc. verlangt. Es ist daher wahrscheinlich, dass jene ganze Atomgruppe, abgesehen von secundären Zersetzungsproducten, als Essigsäure auftritt, nach der Formel:



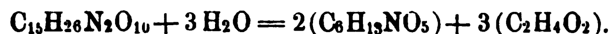
$$C_6H_8O_4 + 2H_2O = 3(C_2H_4O_2).$$

Eine einfache acetylirte Verbindung kann aber das Chondroïtin nicht sein, weil beim Erhitzen desselben mit Alkalien keine Verseifung zu Stande kommt. Da ferner die Kupferoxyd reducirende Aldehydgruppe des Chondrosins erst bei der Spaltung des Chondroïtins entsteht, so muss sie im letzteren durch jene Atomgruppe gleichsam gedeckt sein, welche die Essigsäure liefert. Am nächsten liegt dann weiter die Annahme, dass mit dem Chondroïtin in dieser Weise eine Acetyl-Acetessigsäure verbunden ist. Allerdings liess sich im Destillat neben der Essigsäure Aceton nicht nachweisen, wie es von vorneherein erwartet werden durfte, wenn unter solchen Umständen jene Säure in Frage kommt. Allein hier handelt es sich wohl um die Ortho-Acetyl-Acetessigsäure, die bisher noch nicht dargestellt und deren Verhalten in der hier in Rede stehenden Richtung noch nicht bekannt ist.

Wenn sich diese Vermuthung durch weitere Untersuchungen bestätigen sollte, so würde sich daraus für das Chondroïtin und die Chondroïtinschwefelsäure nachstehende Constitutionsformel ergeben:

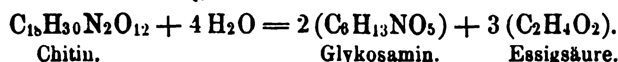


Bemerkenswerth ist, dass der N in diesem Kohlehydratabkömmling in derselben Form enthalten ist, wie im *Chitin*, d. h. als Glykosamin. Das Chitin ist wahrscheinlich ebenfalls eine Acetylacetessigsäureverbindung des Glykosamins, was mit der Auffassung von Ledderhose[1]) vollkommen übereinstimmt, nach welcher aus dem Chitin unter Aufnahme von 3 H_2O 2 Mol. Glykosamin und 3 Mol. Essigsäure entstehen. Nur entspricht die von Ledderhose für das Chitin berechnete Formel dieser Annahme nicht, und in die von ihm gegebene Formelgleichung für die Spaltung müssen sich Druckfehler eingeschlichen haben. In der Arbeit von Ledderhose ist diese Gleichung folgendermaassen ausgedrückt:



$$C_{15}H_{26}N_2O_{10} + 3\,H_2O = 2\,(C_6H_{13}NO_5) + 3\,(C_2H_4O_2).$$

Dies ist aber unmöglich. Sie muss vielmehr lauten:



$$\underset{\text{Chitin.}}{C_{15}H_{30}N_2O_{12}} + 4\,H_2O = \underset{\text{Glykosamin.}}{2\,(C_6H_{13}NO_5)} + \underset{\text{Essigsäure.}}{3\,(C_2H_4O_2)}.$$

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. II. Bd. S. 224 u. 225. 1878.

Diese Formel für das Chitin stimmt mit den meisten bekannten Analysen desselben gut überein. Die Präparate, welche weniger C ergaben, als dieselbe verlangt, haben wohl noch 1 Mol. H_2O enthalten. Eine ähnliche Zusammensetzung wie das Chondroïtin scheint nach den bisher von mir ausgeführten Analysen das Hyalin der Echinococcusblasen zu haben. Die Untersuchungen über dasselbe schreiten aber aus Mangel an ausreichendem Material nur langsam fort.

So ist durch das Glykosamin die Brücke hergestellt, die von dem Chitin der niederen Thiere zum Knorpel der höher organisirten Geschöpfe hinüberleitet.

III. Ueber die chemische Natur des Knorpels.

1. Uebersicht der bisherigen Anschauungen über die Natur des Knorpels.

Schon Berzelius[1]) unterschied die Nasen-, Ohr- und Gelenkknorpel von dem Knochenknorpel, weil er beim Kochen nur aus dem letzteren, nicht aber aus den ersteren Leim erhielt. J. Müller[2]) wies dann 1837 nach, dass auch die permanenten Knorpel, mit Ausnahme des Faserknorpels, beim andauernden Kochen mit Wasser Leim geben, dass aber dieser Knorpelleim, den er Chondrin nannte, sich gegen verdünnte Säuren und gegen Metallsalze anders verhält, als der gewöhnliche Leim, der später Glutin genannt worden ist. Letzteres wird durch die genannten Reagentien nicht gefällt, während sie in Chondrinlösungen Niederschläge hervorbringen. Seit dieser Entdeckung des Chondrins hat man sich vielfach bemüht, die chemische Natur desselben und des Knorpels zu ergründen und ihre Beziehungen zum Glutin und Bindegewebe ins Klare zu bringen. Die elementare Zusammensetzung des Knorpelleims, den man als chemisch einheitliche Substanz ansah, suchten Mulder (1838), Scherer (1841), Vogel (1841), Schröder (1843), sowie v. Mering (1873) festzustellen. M. Schulze findet, dass mit Kalilauge bei 30—40° digerirter Knorpel kein Chondrin, sondern gelatinirenden Leim giebt (1849), welcher indessen kein Glutin ist, weil er durch Ferrocyankalium und Salzsäure gefällt wird (1861). Hoppe-Seyler zeigt (1850, 1853), dass die Umhüllung der Knorpelzellen sich beim Kochen mit Wasser zu Chondrin auflöst, während die Zellmembranen weder aus chondrin-, noch aus glutingebender Substanz bestehen. Aus dem mit Salzsäure behandelten Knorpel entsteht nach Friedleben (1859) und nach Trommer (1860) beim Kochen mit Wasser kein Chondrin, son-

1) Lehrbuch der Thierchemie. S. 458. Dresden 1831.
2) Ann. d. Chem. XXI. Bd. S. 277. 1837.

dern Glutin, was Wilkens (1860) nicht bestätigt. Nach Meissner (1862) spaltet sich das Chondrin durch Säuren in Glutin und einen zuckerähnlichen Körper, nach Landwehr (1886) durch Kochen mit Wasser in Glutin und thierisches Gummi. Während aus Leim beim Kochen mit Säuren Glykokoll entsteht, konnten Hoppe-Seyler (1852) und Otto (1869) letzteres bei der gleichen Behandlung von Chondrin nicht nachweisen.

Sehr bemerkenswerth sind die unter Kühne's Leitung von Morochowetz[1]) ausgeführten Untersuchungen über die Grundsubstanz des Hyalinknorpels. Er fand, dass beim Behandeln des letzteren mit Kalk- oder Barytwasser, oder mit schwacher Soda- oder Natronlösung in der Kälte die Substanz entfernt wird, welche das chondrigene Verhalten bestimmt und welche er für Mucin hält. Der vom letzteren durch die genannten Alkalien befreite Knorpel giebt beim Kochen eine gelatinirende Lösung, in der nichts Anderes als Glutin enthalten ist. Morochowetz schliesst hieraus, dass die Grundsubstanz des hyalinen Knorpels ein Gemisch von collagenem und Mucin gebendem Gewebe ist. Auch Krukenberg[2]) schliesst sich dieser Auffassung an, indem er das sogenannte „Chondrigen" als ein mit „Chondroïtsäure" und „Chondroglykose" gemischtes Collagen ansieht. Mörner (a. a. O.) stellte aus dem Trachealknorpel eine Verbindung seiner Chondroïtsäure mit einem schwefelhaltigen Eiweisskörper dar, die er Chondromucoid nennt. Dasselbe löst sich leicht in Alkalien und wird aus diesen Lösungen durch verdünnte Säuren wieder gefällt. Er giebt ferner an, dass in dem Wasserauszug des Knorpels präformirte, d. h. nicht an Eiweiss, sondern an Basen gebundene „Chondroïtsäure" enthalten ist, und kommt schliesslich zu dem Resultat, dass die Grundsubstanz des hyalinen Knorpels aus Chondromucoid, Chondroïtsäure und Collagen besteht, und dass im älteren Tracheal- und im Kehlkopfknorpel ausserdem ein Balkennetz aus Albuminoïdsubstanz sich findet.

Aus den Resultaten dieser zahlreichen Untersuchungen liess sich zunächst nur der Schluss ziehen, dass das Mucin von Morochowetz und das Chondromucoid von Mörner im Wesentlichen Chondroïtinschwefelsäureverbindungen sind, und dass der Knorpel bei verschiedenen Behandlungsweisen unzweifelhaft Glutin liefert. Das Chondrin wird von den letztgenannten Autoren gar nicht mehr als selbständige chemische Substanz angesehen. Dass eine solche Verbindung dennoch existirt, wurde bereits oben (S. 359) angegeben. Es musste

1) Verhandl. des nat.-med. Vereins zu Heidelberg. I. Bd. 1877.

2) Sitzungsber. d. Würzb. physik.-med. Gesellsch. 1884; Zeitschr. f. Biologie. XX. Bd. S. 307. 1884; Vergleichend-physiolog. Vorträge. I. Bd. S. 222. Heidelb. 1886.

daher vor allen Dingen weiter untersucht werden, welche Chondroïtinschwefelsäureverbindungen überhaupt im Knorpel vorkommen, und in welcher Weise sich dieselben an dem Aufbau des letzteren betheiligen.

2. Beschaffenheit der im Knorpel vorkommenden Chondroïtinschwefelsäureverbindungen.

Aus den im Vorstehenden mitgetheilten Thatsachen ergiebt sich, dass im Knorpel verschiedene Verbindungen der Chondroïtinschwefelsäure mit eiweissartigen, d. h. die Biuretreaction gebenden Substanzen enthalten sind.

Mörner erhielt sein Chondromucoid durch Fällen des Wasserauszuges des Trachealknorpels mit sehr verdünnter Salzsäure in der Wärme. Dasselbe giebt die Biuret- und Xanthoproteïnreaction und schwärzt sich stark beim Kochen mit bleihaltiger Kalilösung durch Bildung von Schwefelblei, enthält also einen schwefelhaltigen Eiweisskörper. Beim Kochen mit Salzsäure wird dagegen die Schwefelsäure der gepaarten Verbindung abgespalten und die Flüssigkeit reducirt Kupferoxyd in alkalischer Lösung. Mörner stellte das Chondromucoid in der Weise dar, dass er den vorher mit Wasser und dann bei 40° mit Salzsäure von 0,1—0,2 Proc. ausgezogenen Knorpel mit sehr verdünnter Kalilauge behandelte und aus der filtrirten Lösung jene Substanz ausfällte. Diese Angaben von Mörner sind durchaus zutreffend. Allein man erhält, wie ich mich durch eingehende Versuche überzeugt habe, bei verschiedenen Behandlungsweisen Chondroïtschwefelsäureverbindungen, die sich gegen Alkalien und Säuren zwar wie das Chondromucoid verhalten, mit einander aber nicht identisch sind. — Wenn man den Knorpel mit Wasser vollständig auslaugt und ihn dann durch monatelanges Liegen in Essigsäure von 8—10 Proc. und Auswaschen mit Wasser von allen weiteren löslichen Bestandtheilen befreit, so bleiben in demselben immer noch reichliche Mengen von Chondroïtinschwefelsäure zurück, die ihm, entsprechend den Angaben von Morochowetz in Bezug auf dessen Mucin, leicht und vollständig durch Barytwasser oder ganz verdünnte Kalilauge entzogen werden können. Versetzt man diese Auszüge mit verdünnter Salzsäure, so entsteht ein dem Chondromucoid ähnlicher Niederschlag einer Chondroïtinschwefelsäureverbindung, welcher die Biuret- und Xanthoproteïnreaction giebt, aber keinen durch Alkalien abspaltbaren, bleischwärzenden Schwefel enthält. Diese Verbindung ist also verschieden von dem Mörner'schen Chondromucoid, kann aber in dem letzteren enthalten

gewesen sein, wenn es aus einem Kaliauszug des Knorpels gefällt war. Auch das Glutinchondrin und Peptochondrin, sowie ein Gemenge beider, wie es bei der Verdauung des Knorpels entsteht (vgl. S. 359), verhält sich in Bezug auf seine Löslichkeit in Alkalien und Fällbarkeit durch Säuren wie das Chondromucoid, nur bildet es nach dem Absitzen keine flockige, sondern eine teigartige Masse. Es lassen sich also aus dem Knorpel mehrere derartige chondromucoidähnliche Verbindungen darstellen. Meist hat man es mit Gemengen derselben zu thun, denen sich ausserdem nucleïnartige Substanzen zugesellen.

Mörner giebt ferner an, dass in dem Wasserauszug des Knorpels auch präformirte, d. h. nicht an Eiweiss gebundene „Chondroïtsäure“ enthalten ist. Diese Angabe hat, wie sich aus dem Folgenden ergeben wird, in gewissem Sinne ihre Berechtigung. Wenn man aber den Wasserauszug weiter untersucht, so findet man darin eine durch Säuren nicht fällbare Verbindung der Chondroïtinschwefelsäure mit einer Albumin- oder Albuminoidsubstanz. Auch aus dem oben erwähnten alkalischen Auszug des mit Wasser und Essigsäure erschöpften Knorpels lässt sich durch Salzsäure nicht alle Chondroïtinschwefelsäure in Form der chondromucoidähnlichen Substanz ausfällen. Ein Theil bleibt in Lösung, obgleich er im Knorpel so fest gebunden war, dass er selbst bei monatelanger Einwirkung von Essigsäure aus demselben nicht entfernt werden konnte.

Die Formen, in denen bei diesen Untersuchungen die Chondroïtinschwefelsäure aus dem Knorpel erhalten wurde, schienen schliesslich geradezu unerschöpflich zu sein, und es hat viel Zeit und Mühe gekostet, bis es gelang, den Knäuel zu entwirren und Einheit in die Sache zu bringen.

Wir haben gesehen, dass die Chondroïtinschwefelsäure in Form verschiedener Verbindungen auftritt, als Glutinchondrin und Peptochondrin, als Chondromucoid in mehreren Modificationen, als lösliches Chondralbumin oder Chondralbuminoid, und anscheinend auch im präformirten Zustande im Wasserauszug des Knorpels enthalten ist. Diese sämmtlichen Verbindungen können aus dem Knorpel durch Ausziehen desselben mit verdünnten Alkalien bei gewöhnlicher Temperatur vollständig entfernt werden. Alle diese Umstände deuteten darauf hin, dass die Chondroïtinschwefelsäure im Knorpel nur in sehr lockerer, gleichsam salzartiger Verbindung mit den eiweissartigen Stoffen enthalten ist und durch Alkalien denselben entzogen und in die

entsprechenden Salze umgewandelt wird. In der That liess sich, nachdem dieser Gesichtspunkt einmal gewonnen war, leicht feststellen, dass diese Aetherschwefelsäure den leim- und eiweissartigen Substanzen gegenüber sich ähnlich wie die Gerbsäure verhält, indem sie mit denselben unlösliche Verbindungen eingeht und sie aus ihren Lösungen fällt. Dieses Verhalten erklärt mit einem Schlage die mannigfaltigen, nicht selten scheinbar einander widersprechenden Erscheinungen und Reactionen, die man unter verschiedenen Bedingungen am Knorpel selbst oder an den aus ihm gewonnenen Producten, namentlich am Knorpelleim, beobachtet und beschrieben hat.

Versetzt man eine Lösung von gewöhnlichem Leim (Gelatine) mit einer durch Salz- oder Essigsäure ziemlich stark angesäuerten Lösung von chondroïtinschwefelsaurem Kalium, so bildet sich ein teigartiger Niederschlag, der aus demselben Glutinchondrin besteht, wie das, welches direct aus dem Knorpel erhalten wurde und oben S. 359 beschrieben ist. Vom Leim unterscheidet sich diese Verbindung durch ihre Unlöslichkeit in warmem Wasser. Sie giebt daher auch keine Gallerte. Eine gelatinirende Lösung von Knorpelleim besteht aus einem Gemenge von gewöhnlichem Leim und chondroïtinschwefelsauren Salzen der Alkalien. Auch dieses Chondrin der Autoren lässt sich künstlich herstellen, wenn man Lösungen von Leim und von chondroïtinschwefelsaurem Kalium oder Natrium einfach mit einander vermischt. Eine Fällung entsteht dabei nicht und die Flüssigkeit verhält sich in jeder Beziehung wie eine Chondrinlösung. Sie gelatinirt beim Erkalten und giebt auf Zusatz von Essigsäure oder verdünnten Mineralsäuren einen Niederschlag von Glutinchondrin, der sich in einem Ueberschuss der Säuren löst, indem dieselben die Chondroïtinschwefelsäure in Freiheit setzen. Verschiedene Metallsalze, auch Alaun, erzeugen in den Chondrinlösungen Niederschläge, weil sie mit der Chondroïtinschwefelsäure unlösliche Verbindungen bilden. Bekanntlich wird das durch Säuren aus dem Knorpelleim gefällte Chondrin, welches aus Glutinchondrin besteht, auch durch Kalium- und Natriumacetat und durch andere neutrale Alkalisalze wieder gelöst. Die Wirkung dieser Lösungsmittel ist die gleiche, wie die der Alkalien, indem dabei ebenfalls leicht lösliche chondroïtinschwefelsaure Salze entstehen, und zwar die sauren, die vielleicht mit dem Leim als lösliche Doppelverbindungen, z. B. als Glutinchondrin-Kalium vereinigt bleiben.

Das gleiche Verhalten gegen die Chondroïtinschwefelsäure wie

das Glutin zeigt das Leimpepton oder der nicht-gelatinirende Leim, aus welchem man ein künstliches, mit dem durch Verdauung aus dem Knorpel völlig übereinstimmendes Peptochondrin darstellen kann.

Auch die eigentlichen Eiweissstoffe, Eiereiweiss und Serumalbumin, werden wenigstens zum Theil aus ihren angesäuerten Lösungen durch das chondroïtinschwefelsaure Kalium gefällt. Die Niederschläge aus verdünnten Lösungen bilden eine feinflockige, sich nur allmählich absetzende Masse, welche, wie das Chondromucoid von Mörner, durch Alkalien abspaltbaren, bleischwärzenden Schwefel enthält, so dass also auch diese Substanz sich künstlich darstellen lässt.

In Form solcher löslichen und unlöslichen Verbindungen mit Leim- und Eiweissstoffen ist die Chondroïtinschwefelsäure im Knorpel enthalten, welcher, wenigstens unmittelbar nach dem Tode des Thieres, ziemlich stark sauer reagirt. Durch Alkalien werden diese Verbindungen zerlegt und der Knorpel kann von denselben völlig befreit werden. Wenn man die vorher mit verdünnter Salzsäure von Kalksalzen befreiten Platten des Nasenknorpels vom Schwein wochenlang in sehr verdünnter Kalilauge unter öfterer Erneuerung derselben liegen lässt und die Kalilauge schliesslich durch Auswässern entfernt, so wird die Chondroïtinschwefelsäure aus den Platten allmählich vollständig ausgezogen, während diese ihre frühere Gestalt und ihr Aussehen beibehalten, so dass sie dem Ansehen nach von den genuinen nicht zu unterscheiden sind. Sie bestehen aber jetzt, entsprechend den Angaben von Morochowetz, aus einer reinen collagenen Grundsubstanz, aus der durch Kochen mit Wasser gewöhnlicher, gelatinirender Leim entsteht, dessen Lösungen in warmem Wasser aber eine mehr oder weniger opalisirende oder milchige Trübung zeigen, welche wahrscheinlich von zurückgebliebenen Nucleïnsubstanzen abhängig ist.

Der durch Kochen des genuinen Knorpels gewonnene Knorpelleim oder das Chondrin der Autoren besteht nach den im Vorstehenden mitgetheilten Thatsachen aus einem Gemenge von Glutin und jenen oben erwähnten löslichen Verbindungen der Chondroïtinschwefelsäure mit leim- und eiweissartigen Stoffen einerseits und mit Alkalien andererseits. Wenn man zu einer solchen Leimlösung verdünnte Säuren hinzufügt, so binden diese das Alkali und es entsteht ein Niederschlag der unlöslichen alkalifreien Verbindung. Das Verhalten der Metallsalze gegen den Knorpelleim ist das gleiche wie gegen das künstliche Chondrin und oben bereits auseinandergesetzt.

Die wahren oder Chondrin gebenden Knorpel unterscheiden sich demnach von dem Knochenknorpel, wie er durch Entkalkung der Knochen erhalten wird, und von dem Knorpel der Knorpelfische chemisch nur dadurch, dass in die collagene Grundsubstanz derselben Chondroïtinschwefelsäureverbindungen eingelagert sind, die von Morochowetz für Mucin gehalten wurden. Es lag nun der Gedanke nahe, diese Einlagerungen am Knochenknorpel künstlich herbeizuführen und denselben dadurch in chemischer Beziehung in wahren Knorpel umzuwandeln. Die Knochen wurden für diese Versuche durch längere Zeit fortgesetzte abwechselnde Behandlung mit Salzsäure und verdünnter Kalilauge entkalkt und möglichst von der Phosphorsäure befreit und nach dem Auswässern in eine angesäuerte Lösung von chondroïtinschwefelsaurem Kalium gebracht und bei gewöhnlicher Temperatur in einzelnen Fällen wochenlang darin liegen gelassen. Wenn dann durch längeres Maceriren mit Wasser alle anhaftende Chondroïtinschwefelsäure entfernt war, so enthielt der Knorpel von der letzteren nichts mehr; es war also keine Verbindung derselben mit dem Knochencollagen entstanden. Wenn dagegen das letztere mit der Chondroïtinschwefelsäurelösung anstatt bei gewöhnlicher Temperatur, sei es auch nur für kurze Zeit, bei 40—50° in Berührung bleibt, so tritt diese chemische Verknorpelung sehr leicht ein. Hierbei ist offenbar eine oberflächliche Umwandlung des Collagen in Leim eingetreten und der letztere hat sich dann mit der Chondroïtinschwefelsäure zu Glutinchondrin verbunden. Dieser gut ausgewaschene künstliche Knorpel reducirt nach dem Kochen mit Salzsäure Kupferoxyd in alkalischer Lösung wie der natürliche, es fehlen ihm aber selbstverständlich die löslichen Bestandtheile des letzteren, namentlich die eigentlichen Albuminstoffe und deren Verbindungen mit der Chondroïtinschwefelsäure.

Aus den Resultaten dieser Verknorpelungsversuche darf man schliessen, dass auch in dem natürlichen Knorpel die Chondroïtinschwefelsäure nicht mit der collagenen Grundsubstanz verbunden ist, sondern dass ihre oben beschriebenen Verbindungen in diese nur eingelagert sind und deshalb aus derselben mit Leichtigkeit durch ganz verdünnte alkalische Lösungen ausgezogen werden.

Man kann in dieser Weise jedes andere collagene Gewebe chemisch verknorpeln. Der Vorgang entspricht der Lederbildung durch die Gerbsäuren, nur verbinden sich die letzteren dabei direct mit dem Collagen und lassen sich aus dieser Verbindung nur sehr schwer wieder entfernen.

3. *Ueber das Vorkommen und die Bedeutung der Chondroïtinschwefelsäure.*

Die Chondroïtinschwefelsäure findet sich auch im Faser- oder Netzknorpel des Ohres, nur ist in diesem die Grundsubstanz keine rein collagene, sondern von elastischen Fasern durchsetzt. Bei der Verdauung wandelt sich dieser Knorpel nicht zu einer teigartigen Masse von Peptochondrin um, sondern behält seinen Zusammenhang und bildet nach der Auflösung des anhängenden Bindegewebes blendend weisse, elastische Platten, in denen reichliche Mengen von Chondroïtinschwefelsäure nachweisbar sind. Wahrscheinlich findet sie sich hier in derselben Form wie in dem mit Wasser und Essigsäure ausgezogenen Nasenknorpel, also nicht in Verbindung mit Collagen oder mit der Substanz der elastischen Fasern. Doch erfordern diese Verhältnisse am Ohrknorpel noch eine genauere Untersuchung.

Virchow [1]) beschreibt eine Geschwulst, welche morphologisch dem Knorpel durchaus gleich war, aus welcher aber Scherer beim Kochen kein Chondrin erhielt, während J. Müller letzteres in allen Enchondromen fand. Virchow wirft daher die Frage auf, ob jene Geschwulst zu den Enchondromen zu zählen sei. Ich habe ein Stück eines Enchondroms, das ich meinem Collegen Herrn Prof. v. Recklinghausen verdanke, auf das Vorkommen von Chondroïtinschwefelsäure untersucht, dieselbe darin aber nicht finden können. Dieser pathologische Knorpel gab nur eine kleine Menge eines stickstofffreien Kohlehydrats, wie es bei der gleichen Behandlung aus dem Mucin erhalten wird. Das Resultat dieser einen Untersuchung gestattet zwar nicht die Annahme, dass die Knorpelgeschwülste in allen Fällen frei von Chondroïtinschwefelsäure sind; doch rechtfertigt dasselbe den Schluss, dass das Vorkommen dieser Säure im Knorpel in keinem Zusammenhang mit der morphologischen Structur des letzteren steht.

Die Substanz, welche in der charakteristischen Weise die Knorpelzellen als eine weisslich-trübe Schicht umgiebt und die sich nach Hoppe-Seyler beim Kochen mit Wasser als Chondrin auflöst, ist also im pathologischen Knorpel frei von Chondroïtinschwefelsäure. Diese bildet daher keinen nothwendigen Bestandtheil für den chemischen Aufbau des Knorpelgewebes, und es fragt sich, welche Bedeutung sie überhaupt hat. Man könnte meinen, dass sie dazu bestimmt ist, dem Knorpel eine grössere Festigkeit, eine vollkommenere Elasticität und verstärkte Widerstandsfähigkeit gegen

1) Virchow's Archiv. V. Bd. S. 224 u. 243. 1853.

Druck und andere mechanische Einwirkungen zu ertheilen. Allein wenn man berücksichtigt, dass einerseits die entkalkte Knochengrundsubstanz und insbesondere das Skelet der Knorpelfische nicht weniger Festigkeit und Elasticität aufweisen, als die meisten wahren Knorpel, und dass andererseits knorpelige Gebilde, wie z. B. die schlaff herabhängenden Ohren des Zuchtschweines nichts von jenen Eigenschaften an sich haben, obgleich sie Chondroïtinschwefelsäure enthalten, so wird man zu der Ueberzeugung gelangen, dass diese Säure auf die wesentlichen physikalischen Eigenschaften des Knorpels keinen nachweisbaren Einfluss ausübt. Wenn aber dies zugegeben werden muss, so lässt sich überhaupt keine haltbare Vorstellung von der Bedeutung der Chondroïtinschwefelsäure für den Knorpel selbst gewinnen und man wird zu der Annahme geführt, dass eine solche Bedeutung überhaupt nicht existirt, sondern dass dieses eigenartig aufgebaute, mit Schwefelsäure gepaarte Kohlehydratderivat allgemeineren Zwecken des Organismus dient, die sich freilich vorläufig noch nicht übersehen lassen, die aber vielleicht nach der Richtung zu suchen wären, dass dasselbe im Sinne eines natürlichen Adstringens als Regulator für die Ernährungsvorgänge in den Geweben wirken könnte.

Sollten weitere Untersuchungen, welche zunächst auf das Vorkommen der Chondroïtinschwefelsäure in anderen Geweben, als dem Knorpel, zu richten wären, eine allgemeinere Bedeutung desselben wahrscheinlich machen, so würde dies zu der Annahme führen, dass der Knorpel nur die Bildungsstätte und das Reservoir für diese gepaarte Säure ist, von welchem aus sie sich nach Bedarf weiter im Organismus verbreitet. Es entsteht bei dieser Betrachtung die Frage, ob nicht in ähnlicher Weise, wie der Harnstoff in der Leber und die Hippursäure beim Hunde ausschliesslich in der Niere gebildet werden, die Synthese der gepaarten Schwefel- und Glykuronsäuren im Allgemeinen vom Knorpel besorgt wird. Es wird voraussichtlich ohne grosse Schwierigkeiten gelingen, diese Frage durch directe Versuche zu entscheiden. In dieser Weise gelangen wir von rein chemischen Untersuchungen der Körpergewebe zu weitgehenden biologischen Fragen der verschiedensten Art und dies war die Absicht, in der die vorliegenden Untersuchungen unternommen wurden.

Strassburg, im Februar 1891.

XXVII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

27. Zur Lehre von der Hautresorption.

Von

Dr. Rudolf Winternitz.

Bei Gelegenheit einer neuerlichen Untersuchung über die Resorptionsverhältnisse der menschlichen Haut, die im Ganzen zur Bestätigung der herrschenden Ansichten[1]) geführt hat, bin ich auch der von Parisot[2]) gemachten, später von Röhrig[3]) bestätigten Angabe, dass Stoffe in Lösungen von Chloroform, Aether und Alkohol von der unversehrten Haut leicht und rasch aufgenommen werden, näher getreten.

Dass die genannten Vehikel bei ihrer hohen Flüchtigkeit in Gasform durch die Epidermis dringen, ist auf Grund der für Gase geltenden Gesetze und biologischen Erfahrungen[4]), die ein dem jeweiligen Partialdruck derselben entsprechendes Durchdringen von Membranen und auch der menschlichen Haut lehren, vollkommen verständlich und erhellt auch aus der Raschheit der bei der Application eintretenden sensiblen Reizung; andererseits dürfte auch ihr Vermögen, Fett und demnach auch das Hautfett zu lösen, einer Resorption von Stoffen

1) R. Fleischer hat in seinen „Untersuchungen über das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut". Erlangen 1877 die bisherigen Versuche und Ansichten einer sehr gründlichen experimentellen Prüfung unterzogen.

2) Recherch. expér. sur l'absorption par le tégum. externe. Note de M. L. Parisot, presentée p. M. Cl. Bernard, Compt. rend. Tom. LVII. 1863. p. 327 u. 373 sq.

3) Die Physiol. der Haut. 1876. S. 113 ff.

4) Die älteren diesbezüglichen Angaben von Abernethy, Martigny, Wallace, Madden (ref. nach Krause in Wagner's Handwörterbuch. II. Bd. S. 179 ff. und Gerlach (Archiv f. Anat. u. Phys. 1851. S. 466) wurden von Röhrig l. c. S. 31 vorwurfsfrei an Thieren sichergestellt, indem er Kaninchen in einer Atmosphäre von Schwefelwasserstoff oder Kohlensäure binnen Kurzem verenden sah, auch wenn er die Aufnahme dieser Gase durch die Lungen verhütete.

aus den betreffenden Lösungen nur günstig sein. Aber aus den sehr spärlichen und nicht eindeutigen Versuchen der beiden Autoren gehen weder die Thatsache einer solchen Resorption als sicher, noch die Erklärungsversuche als ausreichend begründet hervor.

Parisot giebt unter anderen, auf wässrige Lösungen bezüglichen Daten an, dass an den Handtellern und Fusssohlen, als den einzigen Orten, die der Talgdrüsen und daher eines fettigen Ueberzuges entbehren, selbst wässrige Lösungen Eingang finden, und behauptet, dass somit Stoffe, die den Hauttalg lösen, als: Chloroform, Aether und Alkohol, die in ihnen aufgelösten Substanzen bis zum „Derma" vordringen lassen.

Eine chloroformige Atropinlösung (0,05 : 20), die als Umschlag auf die Stirn eines Mannes gebracht wurde, bewirkte unter lebhaften Entzündungserscheinungen an der Haut schon in 3 Minuten eine Pupillenerweiterung, die nach weiteren 2 Minuten vollständig wurde.

Ebenso, wenn auch viel langsamer, wirkte eine spirituöse Lösung von Atropin, indem die Erweiterung erst nach 30 Minuten begann, wobei Entzündungserscheinungen kaum auftraten.

Die Angaben Parisot's hat Röhrig, soweit sie sich auf die chloroformigen, ätherischen und alkoholischen Alkaloidlösungen beziehen, kurzweg bestätigt, ohne die eigenen Versuche des Näheren anzuführen, er erweiterte sie seinerseits auch für die gleichen Lösungen anorganischer Salze. Als Beleg hierfür erzählt er, dass er 30 Minuten nach der unter besonderen Vorsichtsmaassregeln gemachten Application von chemisch reinem Kalium jodatum in Spir. vin. rectif. in dem zunächst gelassenen Harn Jod habe unzweifelhaft nachweisen können. Aber die Erklärung Parisot's acceptirt er deshalb nicht, weil es ihm nie gelungen ist, nach vorheriger Application von Chloroform, Aether und Alkohol, also nach vermeintlicher Entfernung des die Resorption hindernden Hauttalgs, wässrige Lösungen von Alkaloiden oder Salzen durch die Haut, eindringen zu sehen. Ebensowenig wurden nach Röhrig Alkaloide aus recht ausgedehnten Seifenbädern, von denen er offenbar die Fettentfernung erwartete, jemals resorbirt.

Der Grund für die Aufnahme von Stoffen aus den chloroformigen, ätherischen und alkoholischen Lösungen liegt nach Röhrig vielmehr in dem Vermögen der Vehikel, sich zu verflüchtigen, indem „die rapide Verdunstung des Aethers, dessen leichter Uebergang durch die Epidermis vollständig constatirt ist, ... feinste darin suspendirte Partikel mit sich fortreisse und so der Säftemasse zuführe".

Von sonstigen auf Versuche gegründeten Literaturangaben[1]) sollen noch die folgenden angeführt werden.

Braune[2]), dessen Badeversuche mit wässrigen Lösungen negativ ausfielen, hat auch aus spirituösen Jodlösungen das Jod nicht constant aufnehmen sehen; Waller[3]), der an Meerschweinchen arbeitete, behauptet, dass Chloroformlösungen von Alkaloiden sehr rasch durch die Haut absorbirt werden und die betreffenden Substanzen sofort zu wirken beginnen, während dagegen alkoholische und wässrige Lösungen nicht oder nur sehr langsam aufgesogen werden; Chrzonsczewski[4]) kommt auf Grund seiner nicht unanfechtbaren Versuche zu dem Schlusse, dass die Epidermis von Menschen und Thieren (geprüft an Hunden und Katzen) für Substanzen in wässriger und noch leichter in spirituöser Lösung permeabel sei. Fleischer[5]) endlich und Ritter[6]) konnten beim Menschen eine Resorption von flüssigem Alkohol oder in ihm gelöster Substanzen nicht nachweisen.

Die Sachlage ist nach dem Gesagten bei Weitem nicht geklärt: Ueber die alkoholischen Lösungen divergiren die Ansichten, wenn man auch nach den sorgfältigen Versuchen der beiden letztgenannten Untersucher eine Aufnahme aus solchen Lösungen in Abrede stellen möchte. Ueber ätherische Lösungen liegen eingehendere Versuche mit bestimmtem Ergebniss nicht vor, und was die Angaben über chloroformige Lösungen betrifft, so muss man sie aus inneren Gründen, soweit sie sich auf den Menschen beziehen, in Zweifel ziehen. Erwägt man nämlich die diesbezüglichen Versuche Parisot's, so fällt das Missverhältniss zwischen der benutzten Concentration und der beobachteten Wirkung auf. Denn nach der epidermatischen Application des in Wasser und daher wohl auch im Blutplasma schwer löslichen Atropins in einer Chloroformlösung von 0,05 : 20 trat so rasch eine beiderseitige Mydriase ein, wie es der Einträufelung einer 4 mal stärkeren Atropinsalzlösung als Localwirkung entspricht; um sie als Allgemeinwirkung zu erklären, müsste man die Resorption recht grosser Mengen annehmen, da bei innerlicher Verabreichung kleiner Dosen

1) Krause, Wagner's Handw. d. Physiol. 1844. S. 174 äussert gelegentlich, dass Salze, die in Alkohol oder in Aether auflöslich oder aufgelöst sind, die Epidermis durchdringen.

2) Resorption von Jodpräparaten durch die Haut. Leipzig. Diss. 1856.

3) Ueber den Einfluss des Chloroform auf die Hautabsorption. The practit. Dec. 1869.

4) Berl. klin. Wochenschr. 1870. S. 378.

5) l. c. S. 64 u. 81.

6) Ueber die Resorptionsfähigkeit der normalen menschlichen Haut. Erlangen. Diss. 1883.

eine bei Weitem nicht so deutliche und constante Pupillenerweiterung eintritt, als in den Versuchen Parisot's.

Wir stellten uns daher die Aufgabe, nochmals in unzweifelhafter Weise festzustellen, ob und wie rasch Stoffe aus Lösungen in Chloroform, Aether und Alkohol durch die unversehrte Haut zur Aufnahme gelangen. Gleichzeitig sollten noch andere die Hautresorption betreffende Einzelheiten entschieden werden.

A. Versuche an Thieren.

Als Versuchsstoff diente Strychnin und es wurden deshalb behufs Beobachtung ausgesprochener Erscheinungen die Versuche am Thiere, und zwar am Kaninchen gemacht.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Mittelgrossen, gesunden Kaninchen mit tadelloser Haut an den betreffenden Stellen wurden die Oberschenkel des hinteren Beinpaares mit feiner Schere ringsum vorsichtig geschoren. Eine auch nur vermuthete Verletzung schloss das Thier von dem Versuche aus.

Auf die geschorenen Partien, von denen bei entsprechend gesicherter Neigung der Hinterbeine nach abwärts nichts zu After und Genitalien gelangen konnte, wurden mit den Versuchslösungen getränkte Wattelagen applicirt, letztere mit Korkhülsen oder wasserdichtem Stoffe zum Theil gedeckt und mit einer Spica ohne jegliche Einschnürung an dem Becken befestigt. (Die ersten Versuche wurden an der seitlichen Rückengegend angestellt, was nicht ganz so vortheilhaft ist.)

1. Versuche mit Chloroformlösung.

Dieselben ergaben eine äusserst rasche Aufsaugung des Strychnins.

Versuch 1 u. 2. Die 4—5 cm im Durchmesser haltende geschorene Stelle wird mit chloroformgetränkten Wattebäuschchen durch 15 Minuten benetzt, hierauf wird ein Bäuschchen mit 10 proc. Strychninchloroformlösung, durch ein Korkplättchen nicht ganz gedeckt, nur leicht angedrückt gehalten. Charakteristischer Tod nach 20 Minuten.

Es wurde nun sofort versucht, ob nach vorheriger Application von Chloroform, Aether und Alkohol Strychnin aus wässriger Lösung resorbirt wird, da dabei erzielte positive Erfolge auch die directe Resorbirbarkeit von Chloroform-, Aether- und Alkohollösungen beweisen und eigens dahin gerichtete Versuche überflüssig machen.

2. Wässrige Lösungen nach Chloroform-, Aether- und Alkoholapplication.

Benutzt wurde eine gesättigte (etwa $1\frac{1}{2}$ proc.) wässrige Lösung von Strychnin. nitric.

a) Nach Chloroform. Rasche tödtliche Wirkung.

Versuch 1. u. 2. Benetzung durch 15 Minuten mit Chloroform, hierauf Application der wässrigen Strychninlösung. Nach $^1/_2$ Stunde Unruhe, nach einer weiteren $^1/_4$ Stunde Tod in typischen Krämpfen.

b) Nach Aether. Die Resorption des Strychnins erfolgt, jedoch langsamer, als nach Chloroform.

Versuch 1. Nach $^1/_4$ stündiger Aetherapplication Abspülung der Stelle; nach kurzer Pause Application der Strychninlösung. Charakteristischer Tod in $2^1/_2$ Stunden.

Versuch 2 u. 3. Die Oberschenkel durch 3 resp. 5 Minuten mit Aether behandelt; hierauf eine $^1/_4$- resp. $^1/_2$ stündige Pause, während welcher gegen die Stellen ein Luftstrom aus einem Blasebalg gerichtet wird. Darauf Strychninlösung. Nach $^3/_4$ Stunden deutlich erhöhte Reflexerregbarkeit; Tod nach 2 Stunden.

c) Nach Alkohol. Die Resorption des Strychnins erfolgt, jedoch langsamer, als nach Aether.

Versuch 1. Tod in $5^1/_2$ Stunden.
Versuch 2. Tod in $3^1/_2$ Stunden (kleines Thier).

Hieran schlossen sich einige Versuche, die zeigen sollten, ob nach Aetherapplication aus öligen Strychninlösungen das Alkaloid resorbirt werde.

d) Oelige Lösung nach Aether.

Käufliches Olivenöl wurde behufs Entfernung der reizend wirkenden freien Fettsäuren mit schwach alkalischem Wasser ausgeschüttelt und hierauf filtrirt; in dem Filtrat wurden unter gelindem Erwärmen im Wasserbade ungefähr 2 Proc. Strychnin. pur.[1]) gelöst.

Es wurden 2 Versuche von 10- resp. 12 stündiger Dauer angestellt. Bei einem von den Thieren schienen die Reflexe gegen das Ende des Versuchs gesteigert. Es wurde 3 Stunden nach Abschluss des Versuchs, somit 13 Stunden nach Beginn todt vorgefunden, eine gründliche Entfernung des Oels von der Haut war nicht möglich gewesen. Das 2. Kaninchen überstand ohne merkliche Erhöhung der Erregbarkeit den Versuch.

Für die Kaninchenhaut ist somit gefunden:

1. Aus der Chloroformlösung wird Strychnin, ein als solcher in Wasser unlöslicher Stoff, mit Leichtigkeit aufgenommen.

Ebenso erfolgt die Aufnahme aus der ätherischen und alkoholischen Lösung, denn:

2. Nach vorheriger Application von Chloroform (in unseren Versuchen 15—20 Min.), Aether (5—15 Min.) oder Alkohol (15 Min.)

1) Bei langdauernder Digestion — worauf vielleicht bisher nicht geachtet wurde — gelingt es, eine so starke Lösung zu erhalten, die auch beim Erkalten persistirt.

wurde auch aus der wässrigen Lösung salpetersaures Strychnin resorbirt, und zwar am raschesten nach Chloroform, am langsamsten nach Alkohol; dieses Zeitverhältniss dürfte somit auch für die Resorption aus der chloroformigen, ätherischen und alkoholischen Lösung gelten. Aufnahme aus wässriger Lösung erfolgt selbst dann, wenn nach der Application des Aethers, für den es geprüft wurde, einige Zeit — in unseren Versuchen $1/2$ Stunde — vergangen ist.

Wie viel Strychnin in unseren positiven Versuchen von der Haut aus aufgenommen wurde, ist nur ungefähr anzugeben, weil bei der allmählichen Zufuhr — durch die sehr langsam stattfindende Resorption — auch wieder Theile des Giftes durch die eintretenden Umsetzungen und Ausscheidungen ausser Wirksamkeit treten konnten.

Bei den rasch tödtlichen Versuchen muss die aufgenommene Menge mindestens 0,6 mg pro Kilo Thier betragen haben, d. i. jene Dosis, die nach Falck[1]) subcutan injicirt ausgewachsene Kaninchen tödtet. In den langsam verlaufenden Versuchen war aus dem besagten Grunde die im Ganzen resorbirte Giftmenge wohl grösser.

Hieran schlossen wir zum Vergleich einige Versuche mit der wässrigen und öligen Lösung.

3. Wässrige (gesättigte) Strychninsalzlösung.

2 Versuche von 8-, bezw. 10 stündiger Dauer. Das eine Thier (8 Stunden) lebt weiter; das zweite (10 Stunden) scheint gegen das Ende des Versuchs gesteigerte Reflexe zu bieten; abgebunden liegt es in einem lähmungsartigen Zustande, bewegt sich aber, berührt, sehr heftig. (Es wird am nächsten Tage todt gefunden.)

4. Oelige (2proc.) Strychninlösung.

4 Versuche; einer von diesen dauert 6, die übrigen 10—12 Stunden.

Die Resultate waren ungleich. Das Kaninchen, mit welchem der Versuch 6 Stunden gedauert hatte, bot von der 5. Stunde ab erhöhte Reflexe, abgebunden verendet es bald unter starkem Opisthotonus. Bei dem einen von den drei übrigen zeigte sich keine Veränderung, bei dem zweiten war die Erregbarkeit in der 10. und 12. Versuchsstunde gesteigert, bei dem dritten zeigte sich nach der 12. Stunde ein an Lähmung erinnernder Zustand, der bei Reizung dem einer erhöhten Erregbarkeit wich. Sämmtliche Thiere verendeten am nächsten Morgen. Dieser einige Zeit nach dem Abbinden der Thiere erfolgende Tod kann in diesen, wie in ähnlichen, früher beschriebenen Versuchen nicht mit Sicherheit auf eine schon während des Versuchs durch Resorption eingetretene Vergiftung bezogen werden, weil sich die Möglichkeit nicht ausschliessen liess, dass die Thiere trotz der nachfolgenden Säuberung Giftpartikel von ihrem Pelz oder der Umgebung — sei es per os, sei es durch Verletzungen, die

1) Pflüger's Archiv. XXXIV. Bd. S. 530.

sie sich beim Nachschleifen der Extremitäten zuzogen, — aufnahmen. Eine vollständige Entfernung des Oels war kaum möglich; auch in später anzuführenden Versuchen, bei denen wässrige Lösungen gebraucht worden waren, blieben Thiere nur dann am Leben, wenn sie nach dem Versuch sehr gut gewaschen und behufs Erwärmung in ein Tuch eingebunden wurden.

Wenn man die Dauer der Versuche mit wässriger und öliger Lösung, die bei der zarteren Structur der Kaninchenhaut nicht gleichgültig sein kann, sowie die angewendeten Concentrationen berücksichtigt, so wird man die Fähigkeit der Kaninchenhaut, aus wässriger und öliger Lösung Alkaloid als solches oder als Salz zu resorbiren, für nicht ganz fehlend, aber für äusserst beschränkt ansehen müssen. Es sind zwar einzelne Autoren zu anderen Resultaten gelangt. So sah Chrzonscewski (l. c.) Katzen und Hunde in Alkaloidsalzbädern ziemlich rasch zu Grunde gehen, und v. Wolkenstein[1]) behauptet auf Grund von Versuchen eine verhältnissmässig bedeutende Permeabilität der Haut verschiedener Thiere, so auch junger Kaninchen, für wässrige Lösungen geringer Concentration.

Indessen scheinen die Badeversuche des Ersteren schon deshalb nicht sehr beweisend, weil bei der allgemeinen Haardecke kleine Hautläsionen gar zu leicht übersehen oder bei dem von ihm vorgenommenen Scheeren und Rasiren so ausgedehnter Flächen erst erzeugt werden; und auch v. Wolkenstein hat durch seine complicirte Methode ähnliche Versuchsfehler nicht allein nicht vermieden, sondern gewiss noch neue eingeführt. Endlich glaubt Röhrig[2]) für wässrige Lösungen von Alkaloiden eine sehr deutliche Resorption — über die Schnelligkeit derselben ist nichts erwähnt — mit markanten Wirkungserscheinungen constatirt zu haben, wenn die betreffenden Flüssigkeiten in feiner Zerstäubung vermittelst Pulverisateurs auf die Bauchhaut des Kaninchens gebracht wurden. Da jedoch ebensolche Alkaloidwirkungen bei der Person eintraten, welche den Versuch leitete, und gar keine Vorsichtsmaassregeln erwähnt werden, welche ein Eindringen der versprühten Flüssigkeitstheilchen auf anderem Wege, z. B. durch die für die künstliche Athmung der Thiere angelegten Trachealwunden, verhindert hätten, so erscheinen diese

1) v. Wolkenstein (Zur Frage über die Resorption der Haut. Centralbl. f. d. med. Wiss. Nr. 26. 1875) streifte von der Extremität eines Frosches die Haut handschuhartig ab und prüfte unter wechselnder Verwendung der inneren und äusseren Fläche als der resorbirenden den Inhalt des Hautsackes auf die jeweilig durch Osmose eingedrungene Substanz; ebenso und mit gleichem, positivem Erfolg verfuhr er mit den Extremitäten junger Kaninchen, Katzen und Mäuse.

2) Experim. krit. Untersuch. über die flüssige Hautaufsaugung.

Beweise für eine Aufnahme wässriger Lösungen auch in dieser Form selbst für die zarte Kaninchenhaut nicht ausreichend; diesbezügliche am Menschen unternommene Versuche haben Ritter[1]) zu gerade entgegengesetzten Schlüssen geführt.

Was nun an Thieren angestellte Versuche Anderer mit Oelen und Oellösungen betrifft, so muss hier auf jene Lassar's[2]) eingegangen werden, da die oben mitgetheilten Erfahrungen mit den seinigen nicht übereinstimmen. Dieser Autor fand nach wiederholten, reichlichen Uebergiessungen von Kaninchen mit verschiedenen Oelen (auch reinem Olivenöl) sämmtliche Organe mit unzähligen Oeltröpfchen erfüllt und er nimmt demgemäss an, dass ölige Substanzen von ganz intacter Haut in reichem Maasse eingesogen werden; gemäss seinen Osmiumpräparaten spricht er die Haarfollikel als bequeme Eingangspforte dieser Resorption an. Es bestehen zwar hierüber auch völlig gegentheilige Angaben und Ansichten; so hat F. Busch in derselben Sitzung der physiologischen Gesellschaft Präparate demonstrirt, die das Umgekehrte beweisen sollten, und Fleischer[3]) hat auf Grund seiner Versuche zum Mindesten gegen eine Verallgemeinerung der Schlüsse Lassar's Stellung genommen. Indessen wurden des Letzteren Angaben auch von namhafter Seite[4]) vollinhaltlich oder zum Theil als richtig angesehen. Jedenfalls erschienen sie merkwürdig genug, um einige Controlversuche zu rechtfertigen. Dieselben wurden in der von Lassar angegebenen Weise angestellt, nach der eine Aufnahme grösserer Oelmengen per os völlig ausgeschlossen ist.

Drei mittelgrosse, gesunde Thiere wurden reichlich mit Olivenöl übergossen, letzteres überdies sehr gut, jedoch ohne Gewaltanwendung, in den Pelz eingestrichen. Zwei der Thiere gingen nach 1, resp. 4 Tagen unter den bei gefirnissten Thieren auftretenden Erscheinungen zu Grunde, das dritte, welches bei entsprechender Behandlung dasselbe Verfahren ohne Schaden ertrug, wurde nach 10 tägigem Versuche getödtet. An den frischen Schnitten von den Organen (Nieren und Leber) dieser Thiere war ich nicht in der Lage, den von Lassar mitgetheilten Befund zu constatiren. Diejenigen der 2 Thiere, welche während des Versuchs verendet waren, unterschieden sich durch eine anscheinend etwas stärkere Trübung des Protoplasmas und an manchen Stellen durch Undeutlichkeit der Zellgrenzen von jenen eines gesunden, nicht derart behandelten Controlthieres; da-

1) l. c. und Zur Frage der Hautresorption. Berl. klin. Woch. 1886. S. 809.

2) Ueber den Zusammenhang von Hautresorption und Albuminurie. Virchow's Archiv. 77. Bd. S. 157 und Verhandlungen der physiol. Ges. zu Berlin im Archiv f. Phys. 1880. S. 563.

3) Zur Frage der Hautresorption. Virchow's Archiv. 79. Bd. S. 558.

4) Nothnagel und Rossbach's Handbuch der Arzneimittellehre. 1880. 4. Aufl., und Kaposi, Path. u. Therap. der Hautkrankheiten. 3. Aufl. 1886. S. 62.

gegen zeigten die Organe des durch 10 Tage ganz nach Lassar's Vorgehen behandelten Kaninchens nichts von der Norm Abweichendes.

Es dürften somit auch diese Versuche[1]) kaum geeignet sein, eine bemerkenswerthe Aufnahme von Oelen durch die unversehrte Kaninchenhaut darzuthun, sie stützen vielmehr die aus unseren Strychninölversuchen gezogenen Schlüsse. Auch vorherige Application von Aether vermag nicht die Bedingungen für die Aufnahme von Oellösungen in sichtlichem Maasse zu bessern.

B. Versuche am Menschen.

1. Chloroform-, Aether- und Alkohollösungen.

a) Chloroformlösung.

Versuch 1. Eine Eprouvette, die wenige Cubikcentimeter einer 10 proc. Cocain-Chloroformlösung enthält, wird auf einer völlig normalen Stelle des Armes (gestürzt) so festgehalten, dass durch die 30 Minuten des Versuchs stets eine Flüssigkeitsschicht die betreffende Stelle deckt; es entsteht eine Quaddel, deren Decke weniger stichempfindlich ist, als die geröthete Umgebung. Später entsteht dem Eprouvettenrand entsprechend eine oberflächliche Hautnekrose.

Versuch 2—15. Ein Watteläppchen, in einer Chloroformlösung von Atropin (0,025 : 20) getränkt, wird auf die völlig normale Stirn einer Frau, die sich in Rückenlage mit zurückgebeugtem Kopf befindet, gebracht, mit Billrothbattist gedeckt und mit einer schon vorher umgelegten Binde befestigt. Nach 10 Minuten noch kein Effect; jedoch nach 1 Stunde, während welcher die Patientin das nicht mehr gedeckte und schon trockene Bäuschchen auf der Stirn liegen liess, war eine rechtsseitige fast maximale Mydriase vorhanden, die am nächsten Tage noch deutlich war. Links normale Pupillenreaction. Die Einseitigkeit der Pupillenerweiterung deutete darauf, dass Atropin direct in ein Auge gekommen war. Der Versuch wurde deshalb bei Personen verschiedenen Alters und Geschlechts 3 mal wiederholt, wobei die Application bis auf 20 Minuten ausgedehnt wurde. Diesmal zeigte sich nicht die geringste Wirkung auf die Pupille.

Oertlich trat während des Versuchs lebhaftes Brennen und eine starke, verschieden lang währende Hautröthung auf, in einem Versuch kam es nachher zu einer oberflächlichen Exfoliation der Epidermis.

Nun wurde mit der Concentration der Lösung gestiegen und in 10 auf einander folgenden Versuchen, bei denen die Concentration der Lösungen von 0,01 : 10—0,4 : 10, d. i. zu einer 4 proc., also fast 20 fach stärkeren gegenüber der Lösung Parisot's, erhöht und die Grösse der Lappen mehr als verdoppelt wurde, dasselbe negative Resultat bezüglich der Pupille verzeichnet. Weder innerhalb der 10—15 Minuten dauern-

1) Bei Benutzung von Olivenöl stellen sie wohl das reinste Bild der sogenannten Firnissversuche dar, auf das wir an anderer Stelle zurückkommen wollen.

den Versuchszeit, noch später am Tage, wo die Leute — Patienten der Augenklinik des Herrn Prof. Sattler — in ärztlicher Beobachtung blieben, trat Mydriase ein. Höher mit der Concentration zu steigen, hielt ich wegen mancher nicht vorhersehbarer Verhältnisse nicht für räthlich, der Beobachtungszweck konnte anders erreicht werden.

Versuch 16 u. 17. Bei 2 weiteren Fällen untersuchte ich, ob nicht trotz Fehlens der Mydriase andere Zeichen der Atropinwirkung einträten. Jedoch die nach je 3 Minuten gezählten Pulse und Athemzüge zeigten während der 15 Minuten dauernden Versuche mit 1 proc. Chloroform-Atropin (Vorderarm) keine Schwankung; sie waren auch nach 1 Stunde gleich frequent: Gefühl von Trockenheit oder Bitterkeit im Munde trat nicht ein.

b) Aetherische Lösung.

Versuch 1 u. 2. Ein Wattebäuschchen mit 10 proc. Cocainlösung auf den Vorderarm applicirt; nach 12 Minuten ist die betreffende Stelle kaum weniger empfindlich. Beim 2. Versuch von 30 Minuten Dauer ist an der mit einem Uhrschälchen ziemlich fest bedeckten Stelle eine quaddelartige Emporhebung entstanden, auf welcher die Empfindlichkeit, jedoch nicht überall gleich, durch kurze Zeit etwas vermindert erscheint.

Versuch 3. Chlorlithium in ätherisch-alkoholischer Lösung (6 g Chlorlithium auf 440 g Aether und 60 g Alkohol) wird in einem circulären, über handbreiten Umschlage auf dem Vorderarm eines Mannes durch $3\frac{1}{2}$ Stunden liegen gelassen. Der vorher gelassene, sowie der in Portionen bis 20 Stunden nach Beginn des Versuchs gesammelte Harn wird vorsichtig eingedampft, mit Alkohol extrahirt und das eingeengte alkoholische Extract (sowohl, als der Rückstand) spectroskopisch untersucht. Lithium ist erst in dem von der 5.—20. Stunde gesammelten Harn spectroskopisch nachweisbar.

Versuch 4. Analog dem vorangehenden, nur wurde die Applicationsdauer auf $9\frac{1}{2}$ Stunden verlängert. Im Harn der 5.—10. Versuchsstunde Lithium nachweisbar.

Während des Versuchs trat an den mit der ätherisch-alkoholischen Lösung bedeckten Partien allmählich das Gefühl von Jucken und Brennen auf, die Haut erschien nach Abnahme des Verbands stellenweise leicht geröthet, zeigte aber nirgends eine Continuitätsläsion.

c) Alkoholische Lösung.

Versuch 1. Eine 1 proc. alkoholische Atropinlösung (in beschriebener Weise) 30 Minuten auf die Stirn applicirt.

Keine Wirkung auf Pupillen, Puls, Athmung oder subjectives Verhalten.

Versuch 2 u. 3. In eine $2\frac{1}{2}$ proc. alkoholische Chlorlithiumlösung, die den Cylinder eines Mosso'schen Plethysmographen füllt, taucht der bezüglich seiner Hautdecke tadellose Unterarm der Versuchsperson bis zum obersten Viertel ein. Die Nagelfalze sind durch Paraffin verklebt, die weite Oeffnung des Cylinders mit einer gutpassenden Manschette an dem Arme befestigt. Während des Versuchs keinerlei Gefühlsalteration; am Schlusse der Versuche ist das Aussehen der betreffenden Hautpartien in nichts geändert.

Lithium ist bei keinem dieser Versuche, die 2½ resp. 9 Stunden uerten, im Harn nachweisbar.

2. Wässrige Lösung nach Aetherapplication.

Versuch 1 und 2. Nach ¼ stündiger Aetherapplication wird 10 proc. ıssrige Chlorlithiumlösung durch 20 Stunden angewendet. Mit der ıuer der Application tritt unter dem fast die Hälfte des Unterarms ckenden Umschlage ein recht heftiges Juckgefühl auf; nach Abnahme s Verbands ist der Arm stark geröthet, aber sonst nicht weiter verdert.

Im 1. Versuch ist im Harn der ersten 4 Stunden nach Beginn des ɜrsuchs Lithium nicht nachzuweisen, im Harn der 9.—20. Stunde geıgt dagegen der Nachweis öfter vollkommen deutlich. Bei dem 2. Verch ist selbst im Harn der letzten 6 Versuchsstunden nur eine Spur thium nachzuweisen; der Lithiumstreifen leuchtet nur zeitweise vorergehend auf.

Ein 3. Versuch (mit 15 proc. Chlorlithiumlösung) ist spectroskopisch gativ.

Versuch 4. Mit 10 proc. Cocainlösung. Das Verhalten der Sensibilität nach dem 3 stündigen Versuch fast dasselbe wie auf dem Controlm, der nicht mit Aether behandelt worden. Nur die Schmerzempfindung heint eine geringe Aenderung erfahren zu haben, indem das langsame ısziehen der Haare, sowie das Einstechen längs der Haarbälge an der cainbehandelten Stelle des ätherisirten Armes weniger schmerzt, als an r Controlstelle.[1])

Aus diesen Versuchen mit chloroformiger, ätherischer und alkoılischer Alkaloidlösung an der menschlichen Haut geht somit die ırichtigkeit mancher der bisherigen Angaben hervor. Die Aufnahme ın Stoffen aus den betreffenden Lösungen geschieht nur sehr langm, in geringen Mengen und nach bedeutender Applicationszeit. Es ; dies am besten ersichtlich aus dem Versuch mit ätherischer Chlorhiumlösung, bei dem erst im Harn von der 5.—10. resp. 20. Verchsstunde Lithium im Harn nachzuweisen war.

Bei Application wässriger Lösung nach vorheriger Anwendung

1) Ausser diesen wurden noch mehrfache Versuche mit wässrigen und öligen ısungen angestellt, die insgesammt ein negatives Resultat ergaben. Hier mögen r jene mit öligen Lösungen von Veratrin (2 Proc.) und Aconitin (gesättigt d. i. ɪt 2 Proc.) hervorgehoben sein; auch nach 3 Stunden währender Application nnte ich weder eine Gefühlsalteration an den betreffenden Stellen, noch ein nstiges Zeichen von Resorption wahrnehmen. Wenn nun ältere Angaben, die mäss der Fassung pharmakologischer Lehrbücher nicht widerlegt sind, von Parthesien berichten, welche der wiederholten Einreibung jener Lösungen folgen, ist anzunehmen, dass man es hierbei mit einer durch den Act des Einreibens ihrer Continuität gestörten Epidermis, also eigentlich mit Resorption von pathoɟisch veränderter Haut zu thun hat.

von Aether tritt nach längerer Zeit, jedoch keineswegs constant, eine minimale Menge des betreffenden gelösten Stoffes in den Körper ein.

Um zu einer Vorstellung über die Grösse der Mengen, die bei dem Versuche mit ätherischer Chlorlithiumlösung und bei dem positiven Versuch mit der wässrigen Chlorlithiumlösung (nach vorheriger Aetherapplication) in den Organismus eingedrungen sind, zu gelangen, habe ich anfangs auf die Versuche, die Hüfner[1]) über die Resorptionsfähigkeit der Haut für Lösungen von Lithiumsalzen angestellt hat, zurückgegriffen. Die innerlich verabreichte Dosis müsste nach diesem Autor 35—50 mg betragen, wenn in dem Harn der nächsten 2 Stunden der spectroskopische Nachweis des Lithium sicher gelingen soll. Da nun die Resorption, die etwa von der Haut stattfindet, nicht genau jener durch den Darm zu vergleichen ist, so habe ich behufs Bestimmung der kleinsten Mengen, nach deren Einführung in die Lymph- oder Blutbahnen der spectroskopische Nachweis des Lithium im Harn gelingt, die subcutane Injection wässriger Chlorlithiumlösungen gewählt. Bei Untersuchung der 20stündigen Harnmenge, die nach der Injection von 10, 5, 3, 2 und 1 mg entleert worden, stellte sich die untere Grenze für einen verlässlichen Nachweis des Lithiums im Spectrum bei 3 mg heraus. Wir können demnach sagen, dass in unseren Versuchen mit ätherischer Chlorlithiumlösung von der 5. Versuchsstunde an eine Lithiumsalzresorption in der Höhe von ungefähr 3—5 mg sicher ist. Knapp an dieser unteren Grenze dürfte die Resorption bei dem Versuch mit wässriger Lithiumsalzlösung, wo Aetherbehandlung vorausgegangen war, stehen, indem erst in der 9.—20. Stunde so viel aufgenommen wurde, dass der Streifen des Lithium nicht immer, aber doch bei einer Reihe von Proben deutlich im Spectrum erschien.

Die so abweichenden Resultate Parisot's und Röhrig's dürften sich durch Zufälligkeiten (kleine Hautverletzungen, capillares Hinüberfliessen in den Conjunctivalsack oder Aehnliches) erklären, wie ja auch unser 1. Versuch mit einer noch schwächeren Lösung, als sie Parisot verwendet hat, eine offenbar durch locales Eindringen von Atropin in den Conjunctivalsack erzeugte Mydriase bot.

Hieran schliessen wir die kaum anders zu erwartende Angabe, dass unsere am Menschen angestellten Resorptionsversuche mit wässriger Lösung (von 10- und 15proc. Chlorlithiumlösung und mit 10proc. Cocainlösung) völlig negativ ausfielen.

Bei einem Ueberblick über unsere Resultate finden wir also die von den Autoren bezüglich Chloroform-, Aether- und Alkohollösungen

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. IV. Bd. S. 378.

gelieferten Angaben an der Kaninchenhaut begründet, dagegen konnten wir an der menschlichen eine Aufnahme blos aus der ätherischen Lösung darthun, die aber quantitativ von der an der Kaninchenhaut gefundenen sehr verschieden und mit Rücksicht auf die Dauer und Ausdehnung der Application als sehr klein anzusehen ist. Für chloroformige Lösungen ist im Hinblick auf die positiven Versuche an der Kaninchenhaut eine Resorption auch an der Haut des Menschen sehr wahrscheinlich, der Beweis hierfür wäre aber, bei der Unmöglichkeit eine bestimmte Versuchszeit ohne Schädigung der Haut zu überschreiten, nur zu erbringen, wenn uns noch schärfere Nachweismittel, als die jetzt gebräuchlichen, zu Gebote ständen.

Aus der alkoholischen Lösung eines nicht-flüchtigen Stoffes konnte ich eine Aufnahme durch die Haut in Uebereinstimmuug mit Fleischer (l. c.) und Ritter (l. c.) nicht constatiren; auf den auch mir gelungenen Nachweis von Jod im Harn einer Person (s. Röhrig's Versuch), die Jodkalium in alkoholischer Lösung (2 Proc.) applicirt erhalten, will ich nicht eingehen, da das unter dem Einflusse des Lichts sich abspaltende Jod unabhängig von dem Lösungsmittel wie andere flüchtige Stoffe (durch die Lungen und auch die Haut) aufgenommen wird.

Wässrige Lösungen von Salzen, und dies verdient gegenüber Röhrig hervorgehoben zu werden, finden nach vorheriger Application von Chloroform, Aether oder Alkohol ebenfalls Eingang in die Haut, verhältnissmässig rasch an der Kaninchenhaut, äusserst langsam — nach Aether — an der Haut des Menschen.

Aus wässriger und öliger Lösung werden Stoffe seitens der nicht vorbereiteten Kaninchenhaut, wenn überhaupt, so doch nur in äusserst geringem Maasse resorbirt, auch an der Menschenhaut kamen wir bei wässrigen und öligen Lösungen zu einem rein negativen Resultat.

Diese Ergebnisse lassen sich aus den physikalischen Bedingungen der Hautresorption völlig erklären.

In dieser Beziehung sei zunächst die Verschiedenheit der Versuchsobjecte hervorgehoben. Der Kaninchenhaut, die mit einer dünnsten Hornschicht und mit graden weiten Haartaschen, wie sie den oft in Büscheln austretenden Haaren entsprechen, versehen ist, steht die Menschenhaut mit einem dicken, stellenweise mächtigen Hornlager und demnach erst in grösserer Tiefe resorptionsfähigen Einstülpungen entgegen; letztere sind überdies vielfach gewunden (Schweissdrüsen) und enger, als beim Kaninchen. Abgesehen von diesen Unterschieden, welche zu Gunsten einer grösseren Resorptionsfähigkeit der Kanin-

chenhaut sprechen, sind im Wesentlichen die physikalischen ins Spiel kommenden Bedingungen bei Kaninchen- und Menschenhaut dieselben. Das Hauptgewicht fällt auf die Benetzbarkeit der Haut und die daraus sich ergebenden Capillarerscheinungen.

Bei der Application von Lösungen auf die Haut ergeben sich nämlich folgende Verhältnisse.

Die Haut ist in den obersten Schichten eine Membran von dichtem Gefüge, die der Anwesenheit von Haarbälgen, Talg- und Schweissdrüsen (sowie etwaigen Spalträumen der Hornschicht) eine gewisse Porosität verdankt. Die Poren, deren Gesammtquerschnitt der ganzen Hautfläche gegenüber ein verschwindender ist, führen in mit nicht verhorntem Epithel ausgekleidete und von einem dichten Gefässnetz umsponnene Kanäle, die in ihren sehr engen Capillarhöhlungen Luft oder fettiges Secret führen und blind endigen.

Für die Beantwortung der Frage, wie die Aufnahme einer Lösung durch die Haut erfolgen kann, ist zu entscheiden:

1. ob die oberflächlichste Hautschicht, also die Hornschicht, sich mit einer Lösung benetzt und aus ihr durch Quellung etwas aufnimmt, ob ferner die so aufgenommene Lösung durch Diffusion weiter nach abwärts bis zu einer vom Lymph- und Blutstrom umspülten Partie gelangt, von wo aus die endliche Resorption gelingen kann.

2. ob die Lösungen in die Capillarräume der Hauteinstülpungen, deren Epithel besser resorbirt, einzudringen vermögen oder nicht.

Am einleuchtendsten lässt sich die Frage für die extremen Fälle beantworten, nämlich wenn die Lösung die Haut völlig benetzt oder gar nicht. Im letzteren Falle kann bei Stoffen, die bei Hauttemperatur nicht flüchtig sind, von einer Resorption nicht die Rede sein, denn zwischen Haut und nicht benetzender Flüssigkeit bleibt stets eine dünne Luftschicht übrig. Hierdurch ist jede Quellung ausgeschlossen, da diese die Benetzung voraussetzt. Aber auch die Capillareinstülpungen kommen deshalb nicht in Betracht, da nach physikalischen Gesetzen eine nicht benetzende Flüssigkeit in Capillaren (z. B. Quecksilber in Glascapillaren) nur unter hohem Druck eindringt, letzterer aber bei der ins Auge gefassten einfachen Application nicht gegeben ist.

Benetzt jedoch die Lösung gut, dann können die oberflächlichen Epidermisschichten von ihr durch Quellung aufnehmen, und dieser Vorgang kann bei genügend rascher Abgabe des Aufgenommenen an tieferliegende Hautschichten zu einer wirklichen Resorption führen.

Bei den uns bekannten Quellungsverhältnissen der Epidermis kann in diesem Sinne nur die Resorption von wässrigen Lösungen

in Betracht kommen, da Lösungen in Alkohol, Aether und Chloroform eine Quellung nicht bewirken.

Hingegen ist eine Aufnahme durch Hautporen bei allen benetzenden Lösungsmitteln als möglich in Erwägung zu ziehen. Ja, es müsste, da der Druck, mit dem eine benetzende Flüssigkeit in eine Capillare dringt, mit der Enge der letzteren wächst, eine die Haut benetzende Lösung die sehr engen Capillareinstülpungen momentan erfüllen, wenn dieselben nicht blind endigten und mit Luft gefüllt wären. Die letztere, die nicht ausweichen kann, kann höchstens durch geringe Volumsverkleinerung ein minimales Eindringen gestatten, indem unter dem relativ hohen Drucke der benetzenden Flüssigkeit etwas von dem Sauerstoff der eingeschlossenen Luft seitens der das Gewebe durchtränkenden Flüssigkeit aufgenommen wird, da letztere kaum je mit Sauerstoff gesättigt ist.

Günstiger steht die Sache, wenn die Poren mit anderen resorbirbaren Gasen, z. B. Aether- und Chloroformdampf gefüllt sind. Da diese in der Gewebsflüssigkeit fehlen, so erfolgt nothwendig eine Diffusion derselben aus den kleinen Hohlräumen, und damit wird Platz für ein Weiterrücken der Flüssigkeit in die Capillarräume geschaffen. Ein solches Erfüllen der Capillarräume mit Aether- und Chloroformdampf muss aber bei längerer Application dieser leicht flüchtigen Flüssigkeiten auf die Haut erfolgen.

Bei Uebertragung dieser theoretischen Gesichtspunkte auf das praktische Gebiet der Hautapplication ergiebt sich Folgendes.

Aus wässrigen Lösungen, die unter gewöhnlichen Umständen nicht benetzen, daher weder Quellung der oberen Hautschichten, noch ein Eindringen in die Poren zu Wege bringen, wird nichts resorbirt. Diese Thatsache, die wir neuerlich durch Versuche am Menschen bestätigen konnten, findet ihren Ausdruck in den negativen Ergebnissen der Untersuchung des Harns und anderer Secrete, die von zahlreichen Forschern, u. A. von Braune, L. und C. Lehmann, Parisot, Kletzinsky, Röhrig, Fleischer, Hüfner bei Anwendung der Lösungen von verschiedenen Salzen und Alkaloiden (Jodkalium, Kalk-, Antimon-, Lithiumsalzen, Atropin, Digitalin, Strychnin u. s. w.) erhalten wurden.

Erst langdauernde Anwendung (z. B. tagelang fortgesetzte Application warmer Bäder) könnte eine geringe Resorption ermöglichen, indem der nicht überall gleichmässige fettige Ueberzug der Haut eine Benetzung und Quellung, wenn auch in sehr beschränktem Grade, gestattet. Dass eine solche Resorption besteht, wäre aber erst noch durch vorwurfsfreie Versuche zu erhärten.

Noch ungünstiger erscheinen die Bedingungen für eine Aufnahme indifferenter Stoffe aus öliger Lösung und Salben oder letzterer Vehikel selbst. Diese benetzen zwar im Allgemeinen die Hautoberfläche bedeutend besser als wässrige Flüssigkeiten, aber es tritt weder jemals Quellung der obersten Hautschichten ein, noch können die zumeist schwer fliessenden Mittel ohne nachdrücklichste mechanische Hülfe in die Hautporen eindringen.

Wenn also Lassar[1]), welcher der Bedeutung der Capillarverhältnisse gedenkt, von dem Oel behauptet, dass es sich mit dem Inhalt der Drüsengänge mischt und demgemäss aufgesaugt wird, so übersieht er, dass capillares Eindringen von Oel in blind endende, mit einem beliebigen Stoff gefüllte Haarröhren nicht möglich ist, wie ein Versuch mit Glascapillaren sofort lehrt. Ja auch die Benetzung ist nicht bei jeder Sorte von Fett oder Oel eine gleich gute, wie folgender Versuch mit offenen Capillaren, der die Durchschnittszahlen von je 3 Einzelversuchen verzeichnet, demonstrirt:

In einem capillaren Rohr stieg bei 21,5° C. Aether 2,03 cm, Oel 2,5 cm, Wasser 3,5 cm empor; als die Innenwand der Röhre mit einer feinen Schicht von Lanolin (in ätherischer Lösung) überzogen worden war, stieg Aether wieder bis 2,1 cm, das Oel blieb mit seinem Meniscus in der Capillare auf der Höhe des Flüssigkeitsniveaus im weiteren Gefässe, — das Wasser aber blieb unter Aenderung seines Meniscus sogar noch 0,9 cm unter dem Flüssigkeitsniveau des weiteren Gefässes —; als statt Lanolinäther Oeläther verwendet wurde, stieg auch das Oel (bei 22¼° C.) 2,7 cm hoch in der Capillare empor.

Wenn wirklich Stoffe, die selbst weder flüchtig, noch ätzend sind, aus Oelen oder Salben durch die Haut aufgenommen werden sollten, müssten andere Verhältnisse, als die hier besprochenen, in Wirksamkeit treten. In dieser Richtung sind Versuche, die an chemisch enthaarten oder rasirten Thieren gemacht werden, mit der höchsten Vorsicht zu beurtheilen; am Menschen sind schon vor mir Röhrig, Fleischer, Ritter zu negativen Resultaten gekommen.

Wie oben bereits hervorgehoben wurde, kann für die Aufnahme aus flüchtigen, fettlösenden Vehikeln (Aether, Chloroform, Alkohol), von denen wir ausgegangen, die Epidermis kaum in Frage kommen. Hier kommen die Poren in Betracht, in denen der Aetherdampf ganz oder theilweise die Stelle der Luft einnimmt, resorbirt wird und hierdurch etwas von der Lösung in den Hohlraum nachzieht; letztere, die sehr gut benetzt, kann durch Osmose den gelöst enthaltenen Stoff abgeben. Es begreift sich demnach, dass Lösungen von Aether und Chloroform, weil dieselben flüchtiger und besser fettlösend sind, viel

1) Virchow's Archiv. 77 Bd. S. 170.

rascher zur Resorption führen, als die alkoholischen. Dazu kommt, dass die dünnflüssige Beschaffenheit des erstgenannten Lösungsmittels einem Entweichen der Luft aus den Poren zu Statten kommt. Aus denselben Gründen vermag die vorherige Application jener Vehikel die Chancen für die Aufnahme von wässrigen Lösungen etwas zu bessern. Hiervon hat uns auch die mikroskopische Untersuchung überzeugt. Wurde Kaninchen in der beschriebenen Weise eine 1 proc. Arg. nitr.-Lösung durch kurze Zeit applicirt, so war ein tieferes Eindringen der Silberlösung, resp. des reducirten oder absichtlich als Sulfid gefällten Silbers an jenen Partien zu constatiren, auf die wir vorher Aether durch 10—15 Minuten hatten einwirken lassen.

Ich habe bisher bei diesen flüchtigen Vehikeln ein Moment nicht erwähnt, welches von Manchen wohl als sehr wesentlich für die Aufnahme von Stoffen betrachtet wird, nämlich die unzweifelhaft reizende Wirkung derselben. Hat man ja die Resorbirbarkeit von Stoffen direct an ihre „reizende" Wirkung geknüpft. Dies ist insofern nicht ganz richtig, als jede Reizwirkung das Eindringen des betreffenden Stoffes in die Haut, wenigstens bis zu den sensiblen Nerven, also schon eine Resorption voraussetzt. Dass einerseits das Moment der Reizwirkung (wenigstens für eine gewisse Applicationszeit) nicht allzusehr auf die Besserung der Resorptionsverhältnisse hinwirkt [1]), ist uns in einer Reihe von Versuchen wahrscheinlich geworden, in denen vor Application der gesättigten Strychninlösung die betreffenden Hautpartien von Kaninchen mit reizend wirkenden Stoffen, als Senfpapier und Ammoniaklösung (2, 5 und 10 Proc.) durch kurze Zeit, bis zum Eintreten deutlicher Hautröthung, behandelt worden waren. Nur eines der Thiere ging, und zwar erst ½ Tag nach dem 11½ Stunden dauernden Versuch unter Lungenerscheinungen zu Grunde. 2 andere Thiere wurden behufs Erzeugung einer stetigen Reizung mit einer Monobromessigsäure-Strychninlösung (2 Proc. Monobromessigsäure in gesättigter Strychninlösung) behandelt, trotz sehr langer Versuchsdauer (10½ und 11 Stunden) und Eintretens heftiger, für die Monobromessigsäure charakteristischer Erscheinungen überstanden die Thiere den Versuch, ohne erhöhte Reflexe gezeigt zu haben. Andererseits war das Verhältniss von Resorption und Reiz als das von Ursache und Wirkung in Fällen klar, wo für gewöhnlich nichthautreizende Stoffe und Lösungen eine Reizwirkung entfalteten, nämlich heftiges Jucken und Röthung erzeugten, sobald durch vorherige Application von Aether die Resorptionsbedingungen günstiger gemacht waren. So war es bei

1) Auch Ritter (l. c. S. 5) kommt auf Grund von Versuchen zu demselben Schluss.

den Versuchen mit Chlornatrium- und Chlorlithiumlösungen der Fall. Wir sind demnach nicht im Stande, für die aus chloroformigen, ätherischen und alkoholischen Lösungen stattfindende Resorption die während der Application auftretenden Reizwirkungen heranzuziehen.

Fasse ich das Gesagte zusammen, so erscheint die Benetzbarkeit als die wichtigste Bedingung für die Resorption, und insofern die Lösung des Hautfettes die Benetzbarkeit ermöglicht, ist die anfangs erwähnte Vorstellung Parisot's über das Eindringen chloroformiger, ätherischer und alkoholischer Lösungen eine richtige. Dass für letztere auch die Flüchtigkeit der Vehikel in Frage komme, wurde mit Röhrig angenommen, wobei jedoch vollständig auszuschliessen ist, dass die Resorption durch mechanisches Fortreissen der gelösten Stoffe stattfinde, wie es Letzterer gemeint hat, denn nach physikalischen Gesetzen werden bei Verflüchtigung der Lösungsmittel unflüchtige Bestandtheile niemals mitgeführt.

Von den hier dargestellten physiologischen Verhältnissen wird sich die Resorption von Chloroform-, Aether- und Alkohollösungen an pathologisch-veränderter Haut in demselben Maasse unterscheiden, als die jeweilige Beschaffenheit der Hautoberfläche sich von der normalen entfernt und günstigere Aufnahmsbedingungen bietet. Man wird also an der kranken Haut bei Anwendung dieser Lösungen eine Wirkung constatiren können, die zumeist, wie man aus den Erfahrungen an der gut resorbirenden Kaninchenhaut schliessen kann, diejenige wässriger und öliger Lösungen von derselben Stärke übertreffen dürfte, und man wird diesem Umstande durch Verminderung der Dosis und Beschränkung der Applicationszeit Rechnung tragen.

Dass bei der so häufig zu beobachtenden energischen und günstigen Wirkung der Lösungen in Chloroform, Aether und Alkohol auf krankhafte Hautveränderungen vielleicht noch ausserdem eine antibacterielle Wirksamkeit von Seite der Vehikel mitspielt, eine Wirksamkeit, die auf Grund älterer und neuester Versuche ausser Frage steht, soll nur angedeutet werden.

Herr Prof. Sattler hat mich durch die liebenswürdige Zuvorkommenheit, mit der er die Vornahme der Atropinversuche an Kranken der Augenklinik gestattete, wesentlich gefördert; ich spreche ihm hierfür an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus. Dankend sei auch der Collegen und Hörer der Medicin gedacht, die sich mir für die meist zeitraubenden Versuche zur Verfügung gestellt haben.

XXVIII.

Die Anwendung des Theilungscoefficienten bei der Milchsäurebestimmung im Magensaft.

Von

F. Albin Hoffmann und M. Vollhardt
in Leipzig.

Es ist durch Versuche Berthelot's[1]) festgestellt, dass Säuren in Wasser gelöst, mit Aether geschüttelt zu einem ganz bestimmten Verhältniss in denselben übergehen. Längeres Schütteln ändert an diesem Verhältniss nichts. Dividirt man die Menge, welche im Wasser bleibt durch die Menge, welche in den Aether übertritt, so erhält man eine bestimmte Zahl. Diesen Quotienten nennt Berthelot den „Coefficient de partage". Derselbe ist in etwas von der Concentration der Säurelösung und erheblich von der Temperatur abhängig. Mit Hülfe desselben hat Richet[2]) eine grosse Zahl von zum Theil verwickelten Untersuchungen über den Magensaft ausgeführt. Durch eine Arbeit von Ewald[3]) aber ist die Brauchbarkeit der Methode als eine sehr beschränkte dargethan worden, und man hat sie in neuerer Zeit nicht beachtet. Gelegentlich anderer Untersuchungen wurden wir wieder zu der Frage geführt, ob die quantitative Bestimmung der Milchsäure, wenn sie sich im Magensaft findet, durch dieses Verfahren nicht erleichtert werden könne. Unser Resultat ist im bejahenden Sinne ausgefallen und wir werden im Folgenden den Gang unserer Untersuchungen ausführlich darlegen.

Als grundlegend stellten wir Versuche an, um festzustellen, wie lange man eine Lösung von Milchsäure in Wasser mit reichlich Aether

---

1) Berthelot et Jungfleisch, Sur les lois qui président au partage d'un corps entre deux dissolvants. Arch. de chimie et de pharmacie. IV.

2) De suc gastrique chez l'homme et les animaux. Paris 1878.

3) Ueber den Coefficient de partage und über das Vorkommen von Milchsäure und Leucin im Magen. Virchow's Archiv. 90. Bd.

zu schütteln habe, um den Punkt der Constanz sicher zu erreichen und doch nicht Zeit mit unbegrenztem Schütteln zu verlieren.

1. 100 ccm Wasser 0,9 Proc. Milchsäure enthaltend wurden in einer entsprechenden Flasche in einem bestimmten Tempo 600 mal geschüttelt. Jetzt brauchten 10 ccm des Aethers 0,92 Zehntellauge zur Sättigung, nach weiteren 300 Schüttelungen dieselbe Menge.

2. Dieselben Verhältnisse. Nach 300 Schüttelungen 0,8, nach wieder 300 dieselbe Menge Zehntellauge gebraucht.

3. Dieselben Verhältnisse. Nach 150 Schüttelungen 1,01; nach 300 : 1,04; nach 450 : 1,04.

4. 100 ccm Wasser 0,18 Milchsäure enthaltend. Mit 100 Aether geschüttelt. Nach 300 Schüttelungen 0,3, nach 450 0,3 Zehntellauge gebraucht.

Diese Versuche, welche nur die letzten aus einer grösseren Zahl sind, zeigen unzweifelhaft, dass wir sicher sind, alle Milchsäure in den Aether zu erhalten, welche überhaupt hineingeht, wenn wir unter den von uns eingehaltenen Bedingungen 300 Schüttelungen vornehmen. Auf diese Weise wurde nun in der Folge immer verfahren.

Weiter handelt es sich darum, den Coefficent de partage der Milchsäure zu bestimmen. Richet hat die Zahl 10 gebraucht, während Ewald nur 7,8 fand. Es fragte sich, wem hier Recht zu geben sei. Es zeigte sich nun das interessante Verhältniss, dass der Eine von uns zunächst nahe die Zahl 10 bestimmt hatte. Nach längerer Zeit, als wir die Arbeit zusammen in Angriff nahmen und dazu dieselbe Milchsäure benutzten, welche zu den früheren Bestimmungen gedient hatte, so ergaben sich Zahlen, welche denen Ewald's nahe kamen; aus 19 verschiedenen Versuchen ergab sich die Zahl 7,0. Es wurde nun frische Milchsäure aus 3 verschiedenen Quellen bezogen und in zahlreichen Bestimmungen wurden Schwankungen von 9,2 bis 11,8 gefunden. Die höchsten Zahlen ergab eine Milchsäure von Kahlbaum: 11,4, 11,3, 11,8. Es wurde das Mittel aus 27 Bestimmungen, welche die Zahlen zwischen 9,2 und 11,8 ergaben, zu 10,4 gefunden.

Nachdem jene Kahlbaum'sche Milchsäure bei uns ein halbes Jahr gestanden hatte, ergaben 2 neue Bestimmungen die Theilungscoefficienten 9,4; 9,4. Es ist also sicher, dass die Milchsäure beim Stehen ihren Coefficient de partage allmählich ändert. Ein weiteres Eingehen auf diese Verhältnisse schien uns aber zu weit zu führen und wir legten unseren ferneren Untersuchungen den Theilungscoefficienten 10,4 zu Grunde.

Die Bestimmungen sind sämmtlich mit Lösungen von der Con-

centration 0,5—1,0 auf 100 gemacht. Man kann dieses Resultat auf die schwachen Concentrationsgrade, in denen die Milchsäure im Magensaft vorkommt, ohne erheblichen Fehler übertragen.

Es wurde nun das Verfahren rückwärts an Flüssigkeiten mit bekannten Mengen Milchsäure geprüft.

Es wird eine 1 proc. Milchsäurelösung genommen. 10 ccm mit 250 Aether geschüttelt. Das Wasser braucht 3,0 Zehntellauge, der Aether (nach Abdestilliren titrirt) 8,1. Total 0,999 Proc. Milchsäure. Ohne Titriren des Wassers durch Berechnung nur aus der Aethertitrirung mit Hülfe des Theilungscoefficienten hätte man 1,035 Milchsäure gefunden.

Folgende Versuche wurden angestellt:

Direct gefunden	Berechnet	Differenz
0,891 Proc.	0,882 Proc.	0,009 Proc.
0,9 =	0,923 =	0,023 =
0,9 =	0,844 =	0,056 =
0,9 =	0,94 =	0,04 =
0,99 =	0,93 =	0,06 =
0,96 =	0,94 =	0,02 =
1,00 =	0,97 =	0,03 =

Aus diesen Versuchen erhellt, was man an Genauigkeit von der Methode zu erwarten habe.

Zur nothwendigen Klarstellung sind nun noch folgende Betrachtungen erforderlich. Sind gleiche Mengen Wasser und Aether vor und nach der Schüttelung vorhanden (was nur annähernd richtig ist), enthält die gesammte wässrige Lösung im Anfange (A) Milchsäure, nennen wir den Theilungscoefficienten K, und ist die Menge Milchsäure, welche durch einmaliges Schütteln in die m-fache Menge Aether übergeht x, so muss $\frac{A-x}{\frac{x}{m}} = K$ sein und es ist leicht einzusehen, dass Milchsäure vorhanden sein muss:

Nach Schütteln:	In Wasser:	In Aether:
1 mal	$\frac{AK}{K+m}$	$\frac{Am}{K+m}$
2 mal	$\frac{AK^2}{(K+m)^2}$	$\frac{AmK}{(K+m)^2}$
n-mal	$\frac{AK^n}{(K+m)^n}$	$\frac{AmK^{n-1}}{(K+m)^n}$

Hieraus kann man nun ohne Schwierigkeit sehen, ob es vortheilhafter ist, mit wenig Aether oft hintereinander, oder auf einmal mit einer grossen Menge Aether zu schütteln. Will man alle Milchsäure bis auf 2 Proc. mit einem Male in den Aether haben, so muss man

ungefähr 510 mal so viel Aether nehmen, als man Wasser hat, man braucht also für 20 ccm Magensaft schon über 10000 Aether. Will man ebensoweit die Milchsäure durch successives Schütteln mit einer mässigen Menge Aether heraushaben, sagen wir 500 ccm Aether zu 20 Magensaft, so zeigt sich, dass ein 4 maliges Schütteln schon genügt, man also mit 2000 Aether auskommen würde.

Will man also bei diesem Verfahren nicht ganz im Dunkeln tappen, so muss man an der Hand der obigen Formeln je nach der Menge zu bearbeitender Flüssigkeit und der erstrebten Genauigkeit die Zahl der Schüttelungen berechnen. Am einfachsten wird man immer das 10,4 fache Volumen der zu untersuchenden Flüssigkeit nehmen, am besten gleich wasserhaltigen Aether, um das Volumen beim Schütteln so wenig wie möglich zu ändern.[1]) Es geht dann in den Aether genau die Hälfte der Milchsäure über, welche in der zu untersuchenden Flüssigkeit steckt.

Diese Betrachtungen zeigen nun aber auch, wie die alte Methode der successiven Schüttelungen sehr viel Zeit kostet und doch keine Garantie grösserer Genauigkeit giebt. Will man die Säure annähernd herausschütteln, so muss man etwa das 100 fache Volumen Aether brauchen. Ist also noch Salzsäure zugegen, so muss bei so grossen Aethermengen doch auch etwas in letztere übergehen, wie überhaupt Alles, was von Säuren da ist, denn eine absolut unlösliche Säure giebt es auch für Aether natürlich nicht.

Die Berechnung ist also leichter und genauer, aber es gilt zunächst für sie wie für die alte Methode, dass sie nur richtig ist, wenn beim Schütteln einzig als wesentlich in den Aether übergehend Gährungsmilchsäure in Betracht kommt. Eine weitere Ausdehnung derselben auf complicirtere Verhältnisse haben wir, wie man sehen wird, auch nicht angestrebt.

Es erschien uns nun von einem gewissen Interesse, eine Mischung von Milchsäure und Salzsäure vergleichend nach der alten (Ausschüttelungs-) und nach der neuen (Berechnungs-)Methode zu behandeln. Es wurden 100 ccm einer 1 proc. Milchsäurelösung mit 1 ccm einer halbnormalen Salzsäurelösung (welche also 5 ccm Zehntellauge zur Neutralisation braucht) versetzt. 10 ccm wurden geschüttelt:

mit 1000 Aether . . .	brauchen	11,3	Zehntellauge
wiederholt	=	2,6	=
=	=	0,7	=
=	=	0,5	=
	Summa:	15,1	Zehntellauge

ergeben 1,359 Proc. Milchsäure.

1) Trotzdem ändert sich das Volumen doch immer etwas.

10 gleiche ccm werden mit 250 Aether geschüttelt, gemessen, titrirt.
10,8 Wasser brauchen 4,1 Zehntellauge
245 Aether " 8,0 "

In den 10 ccm war 0,1 HCl, also sind 0,5 von der Titrirung des Wassers für darin vorhandene Salzsäure abzuziehen, d. h. die Milchsäure darin braucht 3,6 Zehntellauge. Dasselbe ergiebt die Rechnung aus dem Aether, nämlich 3,67. Daraus berechnet sich für die untersuchte Flüssigkeit 1,05 Proc. Milchsäure gegen 1,359 nach der alten Methode.

Hieran schlossen wir noch einige Untersuchungen von Magensaft.

1. Dilatatio ventriculi. Der filtrirte Magensaft stellt eine mahagonibraune, sauer reagirende Flüssigkeit dar, welche mit Congo positiv, mit Phloroglucin-Vanillin nicht reagirt und Rohrzucker in der Wärme nicht verändert. Flüchtige Säuren sind in geringer Menge vorhanden und werden abdestillirt. Nach der Berechnungsmethode erhält man 0,09 Proc. Milchsäure, nach der Ausschüttelung 0,1 Proc.

2. Mässige Dilatatio ventriculi. Magensaft enthält flüchtige Säuren und reichlich Salzsäure. Milchsäure: neue Methode 0,04, wiederholt 0,044 Proc.; alte Methode 0,15 Proc.

3. Catarrhus ventriculi. Magensaft enthält flüchtige Säuren, Milchsäure, keine Salzsäure; es beträgt die Milchsäure: neue Methode 0,139; alte Methode 0,117 Proc.

4. Derselbe Fall wie 2. Flüchtige Säuren, 0,06 Proc. Salzsäure, Milchsäure: neue Methode 0,07; alte Methode 0,1 Proc.

Die ganze Reihe der vergleichenden Bestimmungen spricht also dafür, dass das Vorhandensein von Salzsäure die alte Ausschüttelungsmethode beeinflusst; in diesem Falle erhält man durch sie stets zu viel Milchsäure; ist dagegen keine Salzsäure vorhanden, so hat sie die Neigung, etwas zu wenig zu geben. Dieser Befund stimmt völlig mit den theoretischen Erwägungen überein.

Wir haben zum Schluss auch noch die Frage in den Bereich unserer Betrachtungen gezogen, ob die Milchsäurebestimmung im Magensaft durch die gewöhnliche Aetherschüttelung nicht an einem Grundfehler kranke. Denn es beruht doch die Methode darauf, dass man einen Magensaft zu behandeln hat, welcher durch Abdestilliren so weit von allen in Aether löslichen Säuren zu befreien ist, dass nachher nur noch die Gährungsmilchsäure für die Ausschüttelung übrig bleibt. Die Autoren sind aber hierüber gar nicht in der erwünschten Weise einig; es ist schon mehrfach Fleischmilchsäure als im Magensaft gefunden angegeben worden. Da Fleischmilchsäure nun nach Richet einen ganz anderen Coefficient de partage wie Gährungsmilchsäure hat (circa 4), so wäre z. B. das Vorhandensein der ersteren oder ein Gemenge der beiden Milchsäuren ein für die Bestimmung sehr erschwerendes Moment. Unsere Coefficientenmethode wäre gar nicht anwendbar und die alte Schüttelmethode würde einen

Werth an Natronlauge ergeben, dessen Bedeutung zweifelhaft ist. Auch würde zu fragen sein, ob nicht noch andere Säuren in Frage kommen, nach denen man bisher noch gar nicht gesucht hat, wie Bernsteinsäure, Benzoësäure.

Es erschien nun die Coefficientenmethode als eine äusserst praktische und bequeme, um kurz zu bestimmen, ob man es in einer gewissen zu untersuchenden Flüssigkeit wirklich mit Gährungsmilchsäure oder mit complicirten Gemischen zu thun habe.

Ein Magensaft aus der Poliklinik (23. Sptbr.) von einem Mann mit ziemlicher Ektasie, Verdacht auf Carcinom, Fehlen der Congo- und Phloroglucin-Vanillinreaction, während sich Lackmus schwach röthet, ergab zunächst eine ganz enorme Menge von flüchtigen Säuren; 32 ccm wurden 8 mal mit 100 Aq. versetzt und abdestillirt, bis die 100 Destillat weniger als 0,5 zur Neutralisation brauchten. Der Rückstand wird auf 64 ccm gebracht, davon brauchen 10 ccm 3,8 Zehntellauge. 20 ccm mit Aether geben 22 ccm wässrige und 394 ätherische Lösung. Letztere braucht 3,0 Zehntellauge (würde 0,2 Milchsäure bedeuten). Es würden also für die 22 ccm wässriger Flüssigkeit 4,6 Zehntellauge übrig bleiben. Da 394 ätherische Lösung 3,0 Zehntellauge brauchten, so brauchen 22 derselben 0,167, und $\frac{4,6}{0,167}$ giebt 27,6, während, wenn man es nur mit Gährungsmilchsäure zu thun hätte, 10,4 zu erwarten war. Es ist also offenbar Zweierlei möglich: 1. es sind in den Aether Säuren übergegangen, welche sich ganz anders verhalten wie Gährungsmilchsäure (obgleich letztere sicher dabei war, wenigstens fiel Uffelmann's Reaction sehr gut aus), oder 2. es sind in dem Wasser noch andere saure Verbindungen oder selbst Säuren ausser Milchsäure vorhanden. Der ausgeschüttelte Rest, also die 22 ccm wurden wieder ausgeschüttelt, nachdem durch Waschwässer aus den 22 nun 57 ccm geworden waren. Man fand nach dem Schütteln 60 ccm wässriger und 1094 ätherischer Flüssigkeit. Der Aether brauchte 3,2, das Wasser 4,8 Zehntellauge zur Neutralisation, also wieder der Coefficient 27,4.

Es liegt eine grössere Reihe von Beobachtungen vor, welche ein ganz analoges Resultat geben. Am einfachsten sind die Fälle ohne Salzsäure, z. B.

Patient vom 24. Juli 1890.
Keine flüchtigen Säuren, keine Salzsäure. Coeff. 61.
Derselbe, andere Bestimmung. Coeff. 110.

Patient vom 15. Juli 1890.
Spur flüchtiger Säuren, keine Salzsäure. Coeff. 72.

Patient vom 4. Juli 1890.
Spur flüchtiger Säuren, keine Salzsäure. Coeff. 91.
Patient vom 25. Juni 1890.
Flüchtige Säuren durch Destillation entfernt, keine Salzsäure. Coeff. 70.
Anderer Patient vom 25. Juni 1890.
Keine flüchtigen Säuren, keine Salzsäure. Coeff. 60.

Also es wiederholt sich immer dieselbe Erscheinung. Wenn man alle flüchtigen Säuren abdestillirt (oder keine da sind), wenn ferner auch die Salzsäure fehlt, so ist der Rest immer noch ein Gemenge von verschiedenen sauren Verbindungen, unter denen ja auch die Milchsäure ist (wie in den obigen Versuchen durch Eisenchlorid auch immer nachgewiesen war), aber sie ist durchaus nicht allein da — und das konnte in Wahrheit auch Niemand erwarten. Ist Salzsäure vorhanden, so kann man ganz auf dieselbe Weise prüfen, doch muss die Salzsäure bestimmt sein, die man dann für die Berechnung einfach von der betreffenden Zahl abziehen kann.

Da der gefundene Coefficient immer ein viel grösserer, als der der Milchsäure war, so spricht das in erster Linie dafür, dass der Zähler des Quotienten im Allgemeinen zu gross ist, d. h. dass im Wasser noch saure Körper blieben, die in den Aether nicht übergingen. Es kann auch der Nenner zu klein sein, z. B. wenn eine unbekannte, in Aether übergehende Säure darin wäre, deren Coefficient erheblich grösser wie der der Milchsäure wäre.

Diese Frage wurde nun durch folgende Versuche entschieden.

1. Ein Hund mit einer Magenfistel bekam circa 1 Liter Milch zu trinken und 35 Min. später wurde aus dem Magen eine Flüssigkeit entnommen, in welcher noch Gerinnsel von Milch schwammen. Der filtrirte Saft reagirte schön sauer, auch schwach auf Milchsäure mit Eisenchlorid, nicht auf Congo und Phlorogluein-Vanillin. Ein Eiweissscheibchen wird nicht verdaut. 32 ccm brauchten 15,5 Zehntellauge zum Neutralisiren. 32 andere ccm werden abdestillirt, sie verlieren so viel an Säure, dass sie schliesslich durch 8,68 Zehntellauge neutralisirt sind (aus 5 ccm bestimmt). 25 ccm davon werden mit 250 wasserhaltigem Aether geschüttelt. Man erhält 242 Aether und 29 Wasser; von den 29 ccm brauchen 10 ccm 2,2 Zehntellauge. Die 242 Aether werden mit 23,5 ätherhaltigem Wasser geschüttelt. Man erhält 23 ccm Wasser und 237 Aether. Beim Titriren brauchen beide gleichviel Natronlauge, nämlich 0,3. Also Alles, was in den Aether übergegangen war, verhielt sich wie Gährungsmilchsäure. Hingegen sind sicher im Wasser saure Bestandtheile geblieben, die nicht in den Aether übergingen. Ihre Menge ist sogar beträchtlich, sie entspricht in den 29 ccm 5,8 Zehntellauge.

2. Von einem Mann in der Poliklinik wird am 11. October 1890 Magensaft erhalten. Er giebt ein hellgelbes, saures Filtrat, braucht beim Titriren auf 100 3,3 Zehntellauge, giebt beim Destilliren etwas Säure

im Destillat, mit Congo und Phloroglucin-Vanillin erhält man keine Reaction.

20 ccm werden sofort mit Aether geschüttelt, es resultirten 22 ccm Wasser, welche 5,8 Zehntellauge brauchen (schlechte Endreaction), und 213 Aether, welche mit 20 Wasser geschüttelt werden. Dann braucht das Wasser 0,9 Zehntellauge, der Aether 1,5. Es gäbe das den Coefficienten 6,4.

50 ccm des ursprünglichen Magensaftes werden abdestillirt, so lange bis keine erhebliche Menge Säure mehr übergeht. Man hat nun 74 ccm, welche mit 770 Aether geschüttelt werden. Nach dem Schütteln 745 Aether, 82 Wasser; letzteres braucht 16,4 Zehntellauge zur Neutralisirung. Die 745 Aether werden mit 72 Wasser geschüttelt. Man erhält 80 Wasser und 720 Aether; das Wasser braucht 2,3, der Aether 2,0 Zehntellauge. Daraus kann man 2 Coefficienten berechnen: 10,35 und 9,6, also sehr nahe die der Gährungsmilchsäure. Im ersten Versuch erhielt man eine falsche Zahl, weil die flüchtigen Säuren mit in den Aether gegangen waren. Der zweite Versuch spricht entschieden dafür, dass Alles, was nach dem Abdestilliren zurückblieb, soweit es von Aether aufgenommen werden konnte, wirklich Gährungsmilchsäure war. Daneben waren im Wasser noch erhebliche Mengen saurer Körper, in 50 ccm des ursprünglichen Magensaftes entsprachen sie 12,1 Zehntellauge.

3. Magensaft aus der medicinischen Klinik vom 28. Januar 1891. Reagirt auf Lackmus deutlich, auf Eisenchloridcarbol deutlich, wenngleich schwach, nicht auf Congo, Methylviolett, Günzburg. Durch längeres Abdestilliren von 25 ccm werden die flüchtigen Säuren entfernt, bis das letzte Destillat nur noch 0,2 Barytlösung zur Neutralisation braucht. Es bleiben 25 ccm, welche mit 260 Aether geschüttelt werden. Man erhält 28 ccm wässriger Flüssigkeit, welche 16,8 Barytlösung brauchen, und 250 ätherische. Letztere werden mit 24 ccm ätherhaltigem Wasser geschüttelt. Es ergeben sich 24 ccm wässrige Flüssigkeit, welche 0,3, und 243 ätherische, welche 0,35 Barytlösung verbrauchen. Theilungscoefficient 8,7.

4. Magensaft aus der medicinischen Klinik vom 29. December 1890. Derselbe reagirt nicht auf Congo und Phloroglucin-Vanillin, sehr schön auf Eisenchloridcarbol. Er enthält nach der Titrirung Säure, entsprechend 0,1244 Proc. HCl. 50 ccm werden abdestillirt und geben flüchtige Säuren, entsprechend 0,0608 Proc. HCl. Der Rückstand des Destillats auf 50 gebracht. 25 mit 250 wasserhaltigem Aether geschüttelt geben 29,5 wässrige und 239 ätherische Flüssigkeit. Letztere mit 23 ätherhaltigem Wasser geschüttelt. Das Wasser enthält Säure entsprechend 0,001095, der Aether entsprechend 0,001152 HCl. Auch dieses Resultat stimmt mit den Ansprüchen unserer Theorie in ziemlich befriedigender Weise.

Dass die Verhältnisse nicht immer so liegen, beweist ein Magensaft, den wir bei Abschluss dieser Arbeit in der Poliklinik sammelten. Magensaft klar filtrirt, schöne Reaction auf Congo, Phloroglucin-Vanillin, Methylviolett und Tropäolin. Säuregrad entspricht 0,324 Proc. HCl. Das Destillat ergab eine mässige Menge flüchtiger Säuren. Nach Abdestilliren resultiren 54,5 ccm, mit 567 Aether geschüttelt. Nach dem Schütteln 59 ccm

wässrige und 550,5 ätherische Lösung. Letztere mit 53 ccm ätherhaltigem Wasser geschüttelt. Man erhält 55,5 wässrige Lösung, welche 2,4, und 540 ätherische, welche 0,7 Barytlösung verbrauchen. Dies ergiebt den Theilungscoefficienten 33, es muss also nicht nur Milchsäure, sei es Fleisch- oder Gährungsmilchsäure, sondern noch wenigstens eine Säure von viel höherem Theilungscoefficienten in beträchtlicher Menge in den Aether übergegangen sein. Leider war die Menge zu gering, um eine weitere Untersuchung vornehmen zu können.

Man kann also mit dieser Anwendung der so einfachen Methode einen nach unseren jetzigen Kenntnissen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit dafür gewinnen, dass der zu untersuchende Magensaft nach dem Abdestilliren nur noch Gährungsmilchsäure als wesentlich allein in den Aether übergehenden Bestandtheil enthält.

XXIX.

Aus dem patholog. Laboratorium der k. Universität zu Warschau.

Ueber die Folgen des dauernden Verschlusses des Ductus choledochus.[1])

Von

Julius Steinhaus,
Assistent am patholog. Laboratorium der k. Universität zu Warschau.

(Hierzu Tafel VI.)

In der Frage nach den Veränderungen, welche in der Leber nach Unterbindung des Ductus choledochus eintreten, ist bis jetzt trotz den zahlreichen und sorgfältigen Untersuchungen, welche darüber angestellt worden sind, noch Manches unklar, zweifelhaft und widerspruchsvoll.

Speciell ist es die feinere Morphologie dieser Veränderungen, welche bis jetzt verhältnissmässig wenig Ausarbeitung fand; mein Hauptaugenmerk war auch aus diesem Grunde vorwiegend auf diese Seite der Frage gerichtet. Meine Versuche mit Unterbindung des Ductus choledochus sind an Meerschweinchen ausgeführt worden; dieses Thier wurde deshalb gewählt, weil es, wie bekannt, verhältnissmässig viel Galle absondert[2]) und dementsprechend auch bei ihm die Folgen des Choledochusverschlusses acuter zu Tage treten, als bei anderen weniger secernirenden Thieren.

Die Methodik der Choledochusunterbindung ist schon so oft beschrieben worden, dass ich wohl auf eine Wiederholung verzichten kann; nur der Umstand sei hier hervorgehoben, dass ich immer mit peinlicher Genauigkeit alle Regeln der Aseptik befolgte, um etwaige

1) Vorläufig mitgetheilt in der 6. Sitzung der Abtheilung für allgem. Pathologie und pathol. Anatomie des X. internationalen med. Congresses zu Berlin am 7. August 1890.

2) Vgl. Heidenhain, Physiologie der Absonderungsvorgänge in Hermann's Handbuch der Physiologie. V. Bd. 1. Thl. 1880. S. 251 u. 252. Aus den Zusammenstellungen von Heidenhain ergiebt es sich, dass das Meerschweinchen pro Kilo Körpergewicht in 24 Stunden 175,84 g, während die Katze 14,50, der Hund 19,99, das Schaf 25,416, das Kaninchen 136,84 secernirt. Im Mittel aus 12 Versuchen an normalen Meerschweinchen erhielt Herr Prof. S. M. Lukjanow (Ueber die Gallenabsonderung bei vollständiger Inanition. Warschauer Universitätsnachrichten 1890. Nr. 8—9) sogar 223,214 g.

Complicationen, welche die eigentlichen Folgen des Verschlusses maskiren oder verunstalten könnten, zu vermeiden.

Die sorgfältig vernähte Bauchwunde wurde mit Jodoformcollodium bedeckt, ein Verfahren, dessen Zweckmässigkeit ich schon früher bei einer grossen Anzahl von Thierversuchen zu schätzen gelernt hatte.[1])

Um die mikroskopisch zu untersuchenden Gewebe lebensfrisch zu erhalten, schloss ich alle diejenigen Versuche aus, in welchen die Section der Thiere nicht unmittelbar nach dem Tode derselben stattfinden konnte. Nur diejenigen fanden Verwerthung, in welchen die Thiere durch Decapitation getödtet und gleich darauf secirt worden sind.

Derartiger gelungener Versuche habe ich 18 zu verzeichnen. Am frühesten fand die Tödtung der Versuchsthiere 6 Stunden, am spätesten 10 Tage nach der Operation statt. Länger die Thiere am Leben zu erhalten, gelang mir nicht, obgleich die Operationswunden aseptisch heilten.[2]) Als Ursache des Todes kann hier nichts Anderes

1) Vgl. J. Steinhaus, Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig 1889. S. 119.

2) Um den Umfang dieser Mittheilung nicht durch Wiederholungen ohne Noth zu vergrössern, nehme ich von der Publication der Versuchsprotokolle Abstand; es sollen hier nur einige Zahlenwerthe wiedergegeben werden, welche mir nicht ohne Bedeutung zu sein scheinen.

N N der Versuche	Dauer des Lebens nach d. Operation in Stunden	Körpergewicht in g		Lebergewicht in g		
					relatives in Proc	
		initiales	terminales	absolutes	d. initialen Körpergew.	d. terminalen Körpergew.
1	6	516	516	23,1	4,5	4,5
2	24	492	448	17,9	3,7	4,0
3	48	342	315	21.1	6,2	6,7
4	72	601	568	28,4	4,7	5,0
5	96	720	668	28,0	3,9	4,2
6	120	452	380	20,1	4,4	5,3
7	72	496	438	20,5	4,2	4,9
8	96	428	395	24,1	5,6	6,1
9	144	467	442	23,5	5,1	5,3
10	168	591	520	24,9	4,2	4,8
11	120	536	495	30,6	5,7	6,2
12	192	471	385	22,1	5,0	5,8
13	192	424	354	23,4	5,5	6,6
14	192	511	400	22,8	4,5	5,7
15	216	565	482	25,4	4,5	5,1
16	240	494	498	29,8	5,0	6,0
17	216	518	421	22,7	4,3	5,4
18	216	585	512	25,1	4,2	4,9
Im Mittel:	—	517	457	24,1	4,7	5,3

angenommen werden, als die nach Choledochusverschluss im Leberparenchym eintretenden Nekrosen, welche einen grossen Theil des secernirenden Parenchyms ausschalten und wohl auch toxische Producte durch Resorption aus den nekrotischen Herden in die Blutbahn einführen.[1])

Während des Lebens konnte an den Versuchsthieren ausser steigender Appetitlosigkeit und rascher Abmagerung[2]) nichts Besonderes bemerkt werden. Icterus trat ziemlich spät ein; vor dem sechsten Tage nach der Operation war er nie zu beobachten.

Bei der Section fand ich die Wunde in Heilung ohne Complicationen. An der Ligaturstelle traten gewöhnlich schwache, locale entzündliche Erscheinungen in Form von unbedeutenden fibrinösen Ablagerungen auf. Das Peritoneum war sonst überall blass, glänzend; Ascites trat nie auf. Eine Wiederherstellung des Gallenabflusses fand in meinen Versuchen nicht statt.

Die Gallengänge über der Ligaturstelle und die Gallenblase waren immer überfüllt, ausgedehnt, und zwar desto stärker, je länger das Thier nach der Operation gelebt hatte. Die Galle enthielt viel Schleim, Epithelien und Pigmentkörnchen. Sie wurde jedesmal auf Bacterien (mikroskopisch und durch Culturen) untersucht, jedoch stets mit negativem Resultat.

Was die Leber selbst betrifft, so war sie gewöhnlich tief rothbraun, blutreich, und zwar desto mehr, je länger das Thier am Leben erhalten war. In der Consistenz der Leber konnte ich keine Veränderung bemerken. Gewichtsbestimmungen (des relativen Lebergewichts) bestätigten die schon mit blossem Auge wahrnehmbare Vergrösserung der Leber.[3])

An der Oberfläche, wie auch an den Schnittflächen der Leber fielen bei sämmtlichen Versuchsthieren gelbe Flecken auf, deren Form oft rundlich, doch auch nicht selten ganz unregelmässig war,

---

1) Auch andere Experimentatoren verzeichnen nur ausnahmsweise eine längere Lebensdauer bei Meerschweinchen nach Unterbindung des Choledochus. So z. B. lebte ein Meerschweinchen von Charcot und Gombault (Note sur les altérations du foie etc. Archives de Physiologie. 1876) 23 Tage, eins von Beloussow (Ueber die Folgen der Unterbindung u. s. w. Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharm. XIV. Bd. 1881) bis 18 Tage.

2) Vgl. Tabelle auf S. 433.

3) Herr. Prof. S. M. Lukjanow erhielt bei Bestimmung des relativen Lebergewichts von 12 normalen Meerschweinchen im Mittel 3,38 Proc. des Körpergewichts (vgl. S. M. Lukjanow l. c.). An meinen operirten Thieren (vgl. Tabelle S. 433) ergaben sich folgende Zahlenwerthe für das relative Lebergewicht: 4,7 Proc. des initialen und 5,3 Proc. des terminalen Körpergewichts.

und deren Dimensionen von kaum mit blossem Auge wahrnehmbarer Grösse bis zu 5 mm und mehr im Durchmesser schwankten. Die Zahl und der Umfang dieser Flecken, die *nota bene* nicht prominirten, waren desto grösser und ihre gelbe Färbung desto intensiver, je länger das Thier nach der Operation gelebt hatte. Bei Einsenkung der Leber in concentrirte Sublimatlösung werden die Flecken momentan grün, was auf die Anwesenheit von grossen Gallenpigmentquantitäten hinweist.

Bevor wir nun zur Beschreibung der mikroskopischen Befunde an der Leber übergehen, wollen wir noch einige Worte über unsere mikroskopische Technik sagen.

Zur Fixirung der Gewebe dienten folgende Flüssigkeiten: concentrirte wässrige Sublimatlösung, Flemming's Säuregemisch, 1 proc. Osmiumsäure, ein Gemisch von Eisessig und absolutem Alkohol ana. In den fixirenden Flüssigkeiten verweilten die Präparate 24 Stunden, worauf sie gründlich mit destillirtem Wasser gewaschen wurden. Darauf folgte Nachhärtung in Alkohol und Einschmelzung in Paraffin. Der Uebergang vom Alkohol zum Paraffin war entweder durch Nelkenöl und Terpentin, oder durch Xylol, oder endlich durch Anilinöl und Chloroform vermittelt. Die in Paraffin eingeschmolzenen Präparate wurden dann mit Minot's automatischem Mikrotom in $^1/_{300}$ mm dicke Schnitte zerlegt, welche auf den Objectträgern in lückenlösen Serien mit destillirtem Wasser angeklebt waren. Die Färbung geschah auf den Objectträgern nach Entfernung des Paraffins (Xylol-Chloroform-Alkohol-Wasser).

Folgende Färbungen kamen zur Anwendung:

1. Einfache Färbungen. Carmine (Pikrocarmin, Alauncarmin), Hämatoxylin (nach Böhmer und nach Delafield), Kernschwarz (Platner), Safranin ($^1/_2$ proc. Lösung in 30 Proc. Alkohol).

2. Doppelfärbungen. Rothe Protoplasmafärbung [Eosin ($^1/_2$ proc. Lösung in 30 Proc. Alkohol), Crocein (gleiche Lösung), Rose-Bengale (gleiche Lösung), Fuchsin (schwache wässrige Lösung)], combinirt mit blauer (alkalische Methylenblaulösung nach Löffler) oder grüner (concentrirte wässrige Methylgrünlösung, Jodgrün 1 : 35 Aq.) Kernfärbung, oder aber blaue Protoplasmafärbung (wasserlösliches Anilinblau in $^1/_2$ proc. Lösung) mit rother Kernfärbung (Safranin).

3. Dreifache Färbungen. Ehrlich-Biondi'sche Flüssigkeit oder eine der Doppelfärbungen, combinirt mit Vorfärbung mittelst Anilingelb (0,2proc. Lösung in 30 Proc. Alkohol).

4. Vierfache Färbung. Die bekannte Gaule'sche Färbung mit Hämotoxylin (nach Böhmer), Nigrosin (1 pro mille wässrige Lösung), Eosin und Safranin (wie oben).

Die einfachen Färbungen waren hauptsächlich zur Nachprüfung einzelner Angaben früherer Forscher gebraucht; im Allgemeinen muss man über dieselben sagen, dass sie den heutigen Anforderungen bei feinen histologischen Untersuchungen nicht genügen können.

Sehr schön bewährten sich die Doppelfärbungen, hauptsächlich zwei Combinationen: Rose-Bengale und Methylenblau, Anilinblau und Safranin.

In meinen Präparaten war es auch von Wichtigkeit, die rothen Blutkörperchen möglichst scharf hervortreten zu lassen, um den Grad der Blutfüllung der Lebercapillaren u. s. w. zu prüfen. Zu diesem Zweck griff ich zur Ehrlich-Biondi'schen Lösung. Die Resultate in Betreff der Blutkörperchenfärbung waren bei dieser Färbung befriedigend; für das Studium der Zellenkerne waren die Präparate aber beinahe vollständig unbrauchbar, da die Kernfärbung immer äusserst schwach, blass war. Dieser Umstand zwang mich, nach einem Farbstoff zu suchen, welcher, mit den schon bewährten Doppelfärbungen leicht combinirbar, eine Contrastfärbung der Blutkörperchen geben würde. Als solcher erwies sich das Anilingelb (0,2 proc. Lösung in 30 Proc. Alkohol). Nach kurzer Vorfärbung mit dieser Farbenlösung erscheinen die rothen Blutkörperchen intensiv gelb; bei Nachbehandlung mit anderen Farbstoffen und Entfärbung mittelst Alkohol bleibt diese Färbung unverändert und tritt auf blauem oder rothem Fond gleich scharf hervor.

Vereinfacht kann diese Methode (speciell die Färbung mit Anilingelb, Rose-Bengale und einem blauen oder grünen Kernfarbstoff) dadurch werden, dass man sich eine Mischung aus 5 Theilen der Anilingelblösung und 1 Theil der Rose-Bengalelösung herstellt und das Gemisch kurze Zeit auf das Präparat einwirken lässt. Das Protoplasma der Zellen, die Fasern des Bindegewebes u. s. w. sind dann rosaroth, die rothen Blutkörperchen intensiv gelb gefärbt; nach Auswaschen in destillirtem Wasser folgt irgend eine blaue oder grüne Kernfärbung und Einbettung in Canadabalsam.

Bemerkt sei hier noch, dass alle diese Färbungen am besten an in Sublimat fixirten Präparaten gelingen. Am schwersten färben sich Präparate aus Flemming's Säuregemisch (Osmiumpräparate habe ich gar nicht gefärbt).

Ausser fixirten Präparaten habe ich auch frische mikroskopisch untersucht, und zwar sowohl Zerzupfungspräparate, wie auch aus freier Hand und mit dem Gefriermikrotom geführte Schnitte.

Bei mikroskopischer Untersuchung der Präparate aus der Leber fallen vor Allem ins Auge die schon 6 Stunden nach Choledochus-

verschluss makroskopisch als gelbe Flecken sichtbaren Stellen. An Schnitten aus frischem, nicht fixirtem Gewebe (Beobachtung in Glycerin) drängen sie sich dem Beobachter durch ihren starken Glanz auf.

In Präparaten von Thieren, welche nur 6—12 Stunden die Unterbindung des Choledochus überlebt hatten, nehmen diese Stellen gewöhnlich nur einen Theil eines Lobulus ein; sie sind (im Schnitte) ungefähr dreieckig, wobei die Basis des Dreiecks der Peripherie des Lobulus entspricht, die Spitze dagegen mehr oder minder tief in den Lobulus hineinragt.

Construirt man sich aus einer Serie von Schnitten die eigentliche körperliche Form dieser auffallenden Stellen, so erhält man mehr oder weniger die Form einer Pyramide oder eines Conus.

In späteren Stadien, nach längerer Dauer des Verschlusses werden sie grösser, umfassen einen ganzen und selbst mehrere Lobuli.

Ihre feinere Morphologie, wie sie sich an fixirten und gefärbten Schnitten darbietet, kann folgendermaassen geschildert werden.

Die dem normalen Leberparenchym (vgl. Taf. VI, Fig. 1—5, Meerschweinchenleberzellen mit ruhenden und mitotischen Kernen) angrenzende Zone besteht aus verhältnissmässig wenig veränderten Zellen; sie unterscheiden sich von den normalen einerseits durch intensivere Färbung des Zellenleibes, welcher gleichzeitig auch seine Feinkörnigkeit verloren hat und grobkörnig geworden ist, andererseits durch mehr diffuse Kernfärbung (Taf. VI, Fig. 6, 7, 17, 18); es hat den Anschein, als ob das Chromatin seine Anordnung im Kern verloren und den ganzen Kern gleichmässig durchtränkt hätte. Gehen wir von dieser peripherischen Zone centralwärts über, so finden wir Zellen, welche schon tiefer eingreifende Veränderungen erlitten haben. Vor Allem, was den Zellenkern betrifft, so bemerken wir, dass seine Färbung mit Kernfarbstoffen, diffus bleibend, immer schwächer wird, bis sie endlich völlig verschwindet. Dann haben wir nur noch den Schatten eines Kerns vor uns — ein Klümpchen von Körnchen und Fäden, welche sich mit Protoplasmafarbstoffen tingiren und keine deutliche Abgrenzung vom Zellenleibe besitzen. Aber auch diese letzten Spuren des Kerns verschwinden bald, und in den centralen Partien der Herde sehen wir nur kernlose Zellen, in welchen nicht einmal die Stelle, wo der Kern früher lag, zu erkennen ist.

Die intensive Färbung des Zellenleibes, welche wir in der peripherischen Zone gesehen haben, findet sich centralwärts nicht wieder. Hier sehen wir nur die Grenzschicht der Zellen intensiv gefärbt; der eigentliche Zellenleib besteht aus einem feinen, schwach sich färbenden Fadennetz, dessen Maschen von einer unfärbbaren, hyalinen

Masse eingenommen sind. Das Paraplasma (Paramitom) ist unfärbbar, hyalin geworden, und die Fäden des Protoplasmanetzes (Mitom) treten auf diesem Fond um so deutlicher hervor. Mitbin scheint hier die Deconstitution der Zellen zu Gunsten der Ansicht von Kupffer, Flemming, Ranvier u. A. über die normale Structur des Leberzellenleibes zu sprechen (Taf. VI, Fig. 8—12 und 19—22).

Die centralen Theile der Herde sind die am stärksten veränderten; sie bestehen aus völlig kernlosen Zellen, deren Inhalt hyaline Massen bilden, zwischen welchen mehr oder minder deutliche Reste des Fadennetzes übrig geblieben sind (Taf. VI, Fig. 13 und 23); manchmal ist selbst jede Spur des Netzes verschwunden und nur die scharfen Contouren deuten noch die Form und Grösse der Zellen an (Fig. 14 und 24).

Die hier beschriebenen feinfadigen Netze sind bis zu den letzten Zeiten übersehen worden, was eigentlich nicht Wunder nehmen kann, da sie nur bei sehr günstigen Fixirungs- und Färbungsbedingungen zu Tage treten.[1]) Ich habe sie am deutlichsten nach 24stündiger Fixirung in Sublimatlösung und bei Rose-Bengalefärbung gesehen.

Bemerkt sei ferner, dass die Leberzellen bei den hier beschriebenen Veränderungen ihrer inneren Structur auch mehr oder minder stark anschwellen, was durch mikrometrische Daten leicht zu beweisen ist.

Durch diese Anschwellung der Zellen werden die Capillargefässe im Bereich der Herde verengt, bis zur vollständigen Undurchgängigkeit.

Ausser den schon makroskopisch erkennbaren „gelben Flecken", deren Zusammensetzung wir oben kennen gelernt haben, findet man in der Leber der Versuchsthiere noch ähnliche mikroskopische Herde. Sie bestehen entweder aus einer kleinen Gruppe von Zellen, welche ähnliche Veränderungen erlitten haben, wie die Zellen der peripherischen Zone in den grossen Herden, oder aber aus etwas grösseren Gruppen, deren Peripherie gleiche Veränderungen aufweist, während die centralen Theile schon tiefer angegriffen sind, gleiche Verwandlungen erlitten haben, wie die mehr centralen Partien der grossen Herde.

Ein Vergleich der verschieden grossen Herde, von den kaum

1) Aus einem Referate in Nr. 23 des Centralblattes für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie (1890) erfahre ich jetzt, dass Gianturco (Contributo alle istologia del fegato. Giornale della assoziazione dei naturalisti e medici di Napoli, Anno I. p. 61) ähnliche Netze in den nekrotischen Zellen der Leber bei Kaninchen nach Choledochusverschluss gesehen hat. (Die Originalarbeit von G. steht mir leider nicht zu Gebote.)

2—3 Zellen im Schnitte einnehmenden, bis zu denjenigen, welche sich auf mehrere Lobuli erstrecken, erlaubt es mit Leichtigkeit die Entstehungsgeschichte der Herde zu erkennen.

Die Veränderungen, welche im Centrum der grossen Herde zu sehen sind, greifen am tiefsten ein und sind auch die ältesten. Die peripherische Zone ist weniger angegriffen und auch jüngeren Datums, ebenso wie die mikroskopischen Herde.

In den kleinsten Herden sind noch die unveränderten Kerne des Capillarendothels sichtbar; in den älteren, grösseren Herden verschwinden die Kerne auch in diesen Zellen, und zwar zu allererst in den centralen Abschnitten der Herde.

Endlich sei es noch erwähnt, dass die schon makroskopisch an den grossen Herden zu constatirende (durch die Sublimatreaction) Durchtränkung mit Galle auch bei der mikroskopischen Untersuchung ungefärbter Schnitte leicht zu bestätigen ist; die Durchtränkung der Herde mit Galle ist desto bedeutender, je grösser, also auch je älter die Herde sind. Der Grad der Durchtränkung äussert sich makroskopisch durch die Intensität der Gelbfärbung der betreffenden Leberpartien.

Wir haben bis jetzt die Gruppe von veränderten Parenchymzellen kurz als „Herde" bezeichnet. Nachdem wir nun ihre Morphologie näher erkannt haben, können wir uns eine genauere Definition erlauben.

Die Veränderungen, von welchen hier die Rede war, sind für die Gewebsnekrose so typisch, dass wir wohl ohne weitere Auseinandersetzungen die Herde als „nekrotische Herde" bezeichnen können.[1])

Es ist oben gesagt worden, dass die nekrotischen Herde schon nach 6stündigem Choledochusverschluss in der Leber nachweisbar sind. Sehen wir uns in den betreffenden Präparaten zu dieser Zeit nach etwaigen anderen pathologischen Vorgängen um, so können wir ausser starker Füllung und Erweiterung der Gallengänge nichts Abnormes finden.

Die Bildung der nekrotischen Herde kann demnach als die erste

---

1) Vorgänge, wie die hier geschilderten, sind oft unter dem Namen von „Coagulationsnekrose" beschrieben worden. Da aber, wie es die neuesten Untersuchungen zeigen (vgl. Arnheim, Coagulationsnekrose und Kernschwund. Virchow's Archiv. 120. Bd. 1890), der Antheil von Coagulation bei diesen Vorgängen nicht direct nachweisbar ist, so erscheint es wohl zweckmässiger, vom Gebrauch dieser Bezeichnung Abstand zu nehmen. Näheres darüber siehe bei Prof. S. M. Lukjanow, Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle. Leipzig, Veit et Comp. 1891.

Reaction auf die Gallenstauung betrachtet werden.[1]) Bald treten aber auch weitere Veränderungen ein.

Schon nach 24 stündigem Verschluss bemerkt man einerseits an den kleinsten Gallenkanälen, welche neben den nekrotischen Herden verlaufen, karyokinetische Figuren in den Epithelzellen, andererseits gleiche Kernfiguren in den normalen Leberzellen in der Umgebung der Herde.

Je länger der Verschluss dauert, desto grösser und zahlreicher werden die nekrotischen Herde, und desto zahlreicher auch die karyokinetischen Bilder. Auf die Kerntheilung folgt Zellentheilung, so dass es in den Gallenkanälen zur Schichtung des Epithels und Verengung des Lumens kommt.

Gleichzeitig mit diesen Proliferationserscheinungen findet auch Rundzelleninfiltration der nekrotischen Herde statt, welche jedoch sehr langsam fortschreitet und in meinen Versuchen überhaupt nie grosse Dimensionen erreichte. Die infiltrirenden Rundzellen dringen nicht selten in die nekrotischen Zellen ein (Fig. 15, 16, 25); ob sie irgend etwas mit der Resorption der nekrotischen Herde zu schaffen haben, konnte ich nicht ermitteln.

Während nun die Proliferation des Leberparenchyms in den ersten drei Tagen nach Choledochusverschluss sich nur um die nekrotischen Herde concentrirt, findet sie in den folgenden Tagen unregelmässig im ganzen Parenchym statt. Da hier die karyokinetischen Figuren in colossaler Anzahl auftreten, so könnte man hoffen, dass, während die nekrotischen Theile sich resorbiren würden, eine wenigstens partielle Regeneration des Leberparenchyms zu Stande kommen könnte.

In der That wäre dieses wohl möglich, wenn der Verschluss des Ductus choledochus rechtzeitig aufgehoben und somit die normalen Verhältnisse gewissermaassen restituirt worden wären; darauf deutet auch ein von Ruppert ausgeführter Versuch, in welchem einem Meerschweinchen nach 24 stündigem Choledochusverschluss die Ligatur entfernt und das Thier 25 Tage noch am Leben erhalten wurde.

---

1) Die Entstehung von nekrotischen Herden in der Leber nach Choledochusverschluss bemerkten zuerst Charcot und Gombault (1876); sie erkannten aber weder ihre Bedeutung, noch ihren Ursprung. Gleiches kann über Chambard (1877) gesagt werden. Erst Foà's und Salvioli's (1877), besonders aber Beloussow's (1881) Untersuchungen warfen mehr Licht auf die betreffenden Fragen. Die späteren Versuche von Cholmogorow (1886), Lahousse (1887), Obrzut (1888), Ruppert (1889) und Pick (1890) bestätigten und erweiterten die Ergebnisse von Beloussow.

Aber in unseren Versuchen findet dergleichen nicht statt. Einerseits wächst die Zahl und Grösse der nekrotischen Herde immer mehr und die Thiere gehen bald zu Grunde, andererseits aber, selbst wenn der Tod nicht eintreten würde, so könnte die erwähnte Karyokinese doch nicht zur Regeneration führen, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil sie äusserst selten zu Ende geht.

Hauptsächlich im Stadium des Mutterkerns, aber auch in anderen Phasen der Karyokinese sieht man die Chromatinschleifen ihre regelmässige Form und Anordnung verlieren. Sie verwandeln sich in Chromatinbrocken und Körner von unregelmässiger Form und gehen auseinander. Anfangs gruppiren sie sich noch in Form von Kränzen (im optischen Durchschnitt), doch später verliert sich auch diese letzte Spur der früheren Anordnung und sie liegen ganz unregelmässig im Zellenleibe zerstreut (Fig. 26—48). Charakteristisch ist dabei noch ein Umstand. So lange die kranzförmige Anordnung noch sichtbar ist, kann man an vielen Figuren bemerken, dass jeder Chromatinbrocken, resp. jedes Chromatinkörnchen an einem Ende eines Achromatinfadens sitzt, dessen zweites Ende im Centrum der Zelle zu liegen scheint (Fig. 28, 29, 42, 43).

Im weiteren Verlauf des Processes sehen wir alle Chromatinbrocken in Körner zerfallen, deren Zahl und Dimensionen allmählich abnehmen, bis sie völlig verschwinden.

Auf diese Weise werden die Proliferationsversuche der Leberzellenkerne vereitelt. Bemerkenswerth ist es, dass der Leib der Leberzellen dabei keine auffallenden Veränderungen, selbst bei den spätesten, letzten Phasen des Processes, aufweist.

Der hier beschriebene Process der Deconstitution mitotischer Kerne ist in der Leber nach Choledochusverschluss noch von Niemandem beobachtet worden.

Nachdem wir also die Veränderungen im Leberparenchym besprochen haben, müssen wir hier noch der Veränderungen in den Gefässen und Gallenwegen gedenken.

Selbstverständlich sind alle Gallenwege erweitert, mit Galle gefüllt, und zwar wächst diese Füllung und Erweiterung mit jedem Tage nach der Operation.

Die Proliferationserscheinungen am Gallengangsepithel, vom zweiten Tage nach Choledochusverschluss an, haben wir schon erwähnt; hier müssen wir hinzufügen, dass diese Proliferationserscheinungen später (fünfter, sechster und folgende Tage) viel schwächer werden, und 10 Tage nach der Operation haben wir nur vereinzelte karyokinetische Figuren im Gallengangsepithel auffinden können.

Auch in der Gallenblase und in den extrahepatischen Gallenkanälen beobachtet man, vom 2.—3. Tage nach Choledochusverschluss an, Karyokinese im Epithel.

In der Choledochuswand sieht man ausserdem um die Unterbindungsstelle entzündliche Erscheinungen in Form von Gefässinjection und kleinzelliger Infiltration.

Die intralobulären Capillaren sind in den normalen Leberpartien erweitert und blutreich; in den nekrotischen Herden sind sie dagegen, wie schon erwähnt, gewöhnlich blutleer, verengt.

Manchmal, im Allgemeinen doch selten, haben wir in den nekrotischen Herden Bluterguss gefunden. Die nekrotischen Zellen konnten allem Anschein nach dem in die Capillarbahn zuströmenden Blut nicht widerstehen, und das Blut hat sich zwischen den Zellen Bahn gebrochen.

Die den nekrotischen Herden angrenzenden Gefässe fanden wir gewöhnlich stark angefüllt, bisweilen auch thrombosirt.

Umfassten die nekrotischen Herde mehrere Lobuli, dann war das periportale und interlobuläre Bindegewebe im Bereich dieser Herde nekrotisch; dasselbe gilt für die Wände der Blutgefässe im betreffenden Bezirk.

Das Lumen dieser Gefässe war auch gewöhnlich von einem hyalinen Thrombus eingenommen. Die Epithelauskleidung der Gallengänge scheint einen energischeren Widerstand zu leisten, als das Gefässendothel, denn Kernschwund, Nekrose dieser Epithelzellen waren nur selten, selbst inmitten der grössten nekrotischen Herde, zu sehen.

Ausserhalb der Herde fanden wir in den Gefässen, Gallengängen und im Bindegewebe keine Nekrosen.

Um mit den morphologischen Daten abzuschliessen, müssen wir hier noch einige negative Angaben machen.

Die nach Choledochusverschluss so oft gesehene Gallengangsneubildung haben wir niemals beobachtet; ebenfalls konnten wir trotz sorgfältigen Studiums der Präparate bis zum zehnten Tage nach Unterbindung des Choledochus keine einzige karyokinetische Figur im bindegewebigen Stroma auffinden.

Nachdem wir nun die Morphologie der in der Leber nach Choledochusunterbindung sich abspielenden Processe geliefert haben, wollen wir eine Erklärung des Zustandekommens und der Bedeutung dieser Processe versuchen.

Die Unterbindung des Ductus choledochus erzeugt direct Verhinderung des Gallenabflusses, also Veränderungen im Gallengangs-

apparate; diese verursachen wiederum Veränderungen in der Blutcirculation. Wir müssen dementsprechend zwei Momente bei der Erklärung der Folgen des Choledochusverschlusses vor Allem im Auge behalten: 1. den Einfluss der Galle und 2. den Einfluss des Blutes.

Wenden wir uns zunächst an die Galle.

Diese kann hier sowohl physikalisch, wie chemisch wirken.

Was die physikalische Wirkung betrifft, so könnte sie darin bestehen, dass durch massenhafte Anhäufung von Galle in den Gallencapillaren das Parenchym stark comprimirt sein würde und die Leberzellen dadurch zum Absterben gebracht. Doch geben die mikroskopischen Untersuchungen keine Stütze für die Annahme des Todes der Zellen durch einfache Compression.

Chemisch wirken könnte die Galle durch die in ihr enthaltenen giftigen Substanzen: Gallensäuren und Gallenpigmente (Bilirubin).

Ist hier eine derartige Einwirkung denkbar?

Unter normalen Verhältnissen wird die abgesonderte Galle unter einem Druck, welcher den Druck im Portalsystem übersteigt[1]), durch die Gallenwege in die Gallenblase und dann durch den Ductus choledochus in den Darm fortgeleitet. Die Gallencapillaren, welche unmittelbar die Leberzellen berühren, leiten die in den letzteren secernirte Galle bald weiter, es erfolgt hier keine Stagnation der Galle, somit sind die Leberzellen nie längere Zeit hindurch der Einwirkung des Secrets unterworfen. Die Gallengänge, welche mit ihm beständig in Berührung sind, sind wohl an eine gewisse Concentration und Zusammensetzung desselben angepasst, so dass sie unter normalen Verhältnissen nicht beschädigt werden.

In den Verhältnissen unserer Versuche findet in den Gallencapillaren Stagnation der Galle statt. Je länger die Galle stagnirt, desto mehr verändert sie sich: sie wird concentrirter.[2]) Somit haben wir eine Anhäufung von Schädlichkeiten: Einwirkung der stagnirenden Galle als solcher, gepaart mit ihrer Concentrirung, d. h. mit Concentrirung des Giftes.

Vielleicht könnte dieses an und für sich noch nicht den Tod der Zellen bewirken; aber in unseren Versuchen gesellen sich hierzu noch Veränderungen im Blutkreislauf. Die Anfüllung der Gallen-

---

1) v. Heidenhain, Physiologie der Absonderungsvorgänge in Hermann's Handbuch der Physiologie. V. Bd. I. Thl. S. 269.

2) Oscar Wyss (Beiträge zur Histologie der ikterischen Leber. Virchow's Archiv. 1866. 35. Bd.) fand bei längerer Gallenstauung eingedickte Galle in den Gallencapillaren.

gänge führt, wie es Betz[1]) gezeigt hat, eine Beengung des Blutstroms in der Leber nach sich, die mit der Anfüllung steigt.

Beim Meerschweinchen ist die Gallensecretion, wie bekannt, eine sehr ausgiebige, die Anfüllung erfolgt also sehr schnell und beengt den Blutstrom bedeutend, was seinerseits eine Schwächung der Nutrition (Arteria hepatica) und der functionellen Thätigkeit (Vena portae) der Leberzellen nach sich zieht.

Die Galle wirkt also nicht auf normale, gesunde Zellen ein, sondern auf kranke, geschwächte, und diese unterliegen auch viel leichter.

Bei denjenigen Thieren, welche wenig Galle secerniren, bei welchen also die Anfüllung der Gallenwege spät eintritt und im Allgemeinen unbedeutend bleibt, wo dementsprechend auch der Blutstrom nur in geringem Grade und ebenfalls spät verengt wird, findet man auch sehr wenig Nekrosen, und diese treten erst nach mehrtägigem Choledochusverschluss ein, während sie beim Meerschweinchen schon nach einigen Stunden zu beobachten sind.

Dass die Nekrosen herdweise auftreten und nicht das ganze Leberparenchym einnehmen, erklärt sich durch die Ungleichmässigkeit des Zustandes der einzelnen Leberpartien. Nicht überall ist der Zustand der Gefässe gleich, nicht überall in der Leber secerniren die Zellen gleichzeitig und gleichmässig. Thätigkeit und Ruhe, gute oder schwache Ernährung, alles Dieses kann nicht ohne Einfluss auf die Resistenzfähigkeit gegen schädliche Einflüsse bleiben. Es ist ja bekannt, dass selbst bei Einwirkung von Giften (Phosphor, Arsen, Alkohol) vom Blute aus auf die Leber das Parenchym eher herdweise, als in toto nekrotisch wird.

Wir haben gesehen, dass bei den in unseren Versuchen zu Stande kommenden Nekrosen der Kernschwund ungewöhnlich schnell eintritt. Schon 6 Stunden nach dem Verschluss des Choledochus sind in den centralen Partien der nekrotischen Herde die Zellenkerne unwiederruflich verschwunden. Ruppert hat dasselbe nach 4stündigem Verschluss beobachtet.

Ich bin geneigt, bei diesem raschen Kernschwund eine gewisse Rolle der Galle als solcher zuzuschreiben.

Ich habe eben getödteten, normalen Meerschweinchen Leberstückchen aseptisch excidirt und zum Theil in aseptisch aufgefangener, frischer Meerschweinchengalle, zum Theil aber in sterilisirter, 0,6 proc. Chlornatriumlösung im Thermostaten bei 37 ° C. gehalten.

1) Cit. bei Heidenhain, l. c. S. 261.

Nach 6 Stunden, wo die in Kochsalz gehaltenen Leberstückchen noch fast durchwegs schöne Kernfärbung darboten, waren die Kerne der in Galle gehaltenen Stückchen beinahe bis zu den centralen Partien dieser Stückchen unfärbbar geworden. Die Galle laugt somit das Chromatin aus den Kernen sehr energisch und rasch aus. Da nun die nekrotischen Herde von der angestauten Galle sehr stark imbibirt werden, so sind hier alle Bedingungen vorhanden, damit das Chromatin aus den Zellenkernen ausgelaugt werde.

Wie sind nun die Proliferationserscheinungen im Parenchym und in den Gallengängen zu deuten?

Vor Allem die, so zu sagen, primäre Karyokinese in der Umgebung der nekrotischen Herde. Wie bekannt, ist je nach der Reizstärke die Reaction der Zellen auf einen Reiz verschieden stark. Als Beispiel sei Baumgarten's[1]) Beobachtung angeführt, dass bei der künstlichen Tuberculose die Zahl von karyokinetischen Figuren im umgekehrten Verhältniss zur Zahl der Tuberkelbacillen im gegebenen Gewebsbezirke steht. Bei schwacher Reizung durch die Bacillen, insofern sie natürlich nicht unter ein gewisses Minimum sinkt, findet sehr energische Proliferation statt. Etwas Aehnliches haben wir auch hier. An denjenigen Stellen, wo die Gallenstauung und die Circulationsstörung am energischsten eingewirkt haben, finden wir Nekrose; in der Umgebung der nekrotischen Herde, wo der Reiz schwächer gewirkt hat, — Karyokinese.

Als gleichwirkende Reizung gesellt sich hier wohl auch die Nachbarschaft von todten Gewebspartien hinzu.

Somit wäre hier die Karyokinese eine Reizerscheinung.

Was die später auftretende Karyokinese betrifft, die sich nicht mehr an die Umgebung der nekrotischen Herde hält, sondern im ganzen Parenchym zerstreut ist, so könnte sie wohl als Regenerationserscheinung betrachtet werden, die eine Ausfüllung des Defectes in Aussicht hat. Dass diese Karyokinese nicht zu Ende geht, sondern Deconstitution der mitotischen Kerne eintritt, so dass das Ziel nicht erreicht wird, erklärt sich durch die im Allgemeinen schlechten Nutritionsverhältnisse, in welchen sich die Leber nach Choledochusverschluss befindet.

Es bleibt uns nur noch eine Frage zu besprechen.

Die meisten Forscher haben bei gleichen Versuchen an Meerschweinchen, wie die unserigen, Gallengangsneubildung und Bindegewebsproliferation in der Leber constatirt, Vorgänge, wovon wir

---

1) Lehrbuch der pathologischen Mykologie. II. Bd. S. 565. 1890.

an unseren Versuchsthieren nicht einmal die ersten Andeutungen wahrnehmen konnten.

Die Gallengangsneubildung brauchen wir nicht besonders zu besprechen; für uns ist sie — wir theilen hierin die Ansichten von Ackermann [1]) vollständig — nur eine Theilerscheinung; sie findet immer in der Leber statt, wenn Bindegewebswucherung in dieser vor sich geht.

Es bleibt uns somit nur die Erklärung der An-, resp. Abwesenheit dieses letzteren Vorgangs.

Beim Meerschweinchen sahen Charcot und Gombault Bindegewebswucherung in der Leber schon nach 6tägigem Choledochusverschluss; dasselbe constatirte Chambard, Foà und Salvioli, während Litten in seinen streng antiseptisch ausgeführten Versuchen durch Unterbindung des Choledochus Bindegewebswucherung nicht erzielen konnte. In Beloussow's Versuchen trat sie sehr deutlich auf, und zwar schon am 12. Tage. Die neuesten Versuche von Ruppert an Meerschweinchen erstrecken sich bis zum 6. Tage nach dauerndem Verschluss des Choledochus. Dieser Forscher constatirt zwar starke kleinzellige Infiltration des Bindegewebes und Karyokinese in den Bindegewebszellen nach 6tägigem Verschluss, doch kann ich in seiner Beschreibung keine Beweise einer wahrnehmbaren Vermehrung des Bindegewebes zu dieser Zeit auffinden.

Die an anderen Thieren ausgeführten Versuche mit ihren verschiedenartigen Ergebnissen müssen wir hier ausser Acht lassen, da sie mit denjenigen an Meerschweinchen wegen den physiologischen Verschiedenheiten in der Gallensecretion nicht verglichen werden können.

Dass Charcot und Gombault, Chambard u. s. w. schon nach 6—7 Tagen eine starke interstitielle Leberentzündung mit Bindegewebswucherung constatiren konnten, kann nicht Wunder nehmen; sie operirten ohne Antiseptik, und ein Beweis, dass infolge dessen Infection eintrat, giebt der Befund von „Vibrionen“ in der Gallenblase und von Abscessen in der Leber. Diese Forscher hatten es also mit einer bacteriellen Cholangioïtis und Pericholangioïtis zu thun, und unter diesen Umständen ist die bald nachfolgende Bindegewebshyperplasie auch leicht verständlich.

Daraus möchte ich jedoch nicht den Schluss ziehen sehen, dass die Unterbindung des Choledochus nur bei Mitbetheiligung von Complicationen, wie Infection u. s. w., zur Bindegewebswucherung führen

1) Ueber hypertrophische und atrophische Lebercirrhose. Virchow's Archiv. 80. Bd. 1880.

könne. Im Gegentheil, soviel ich aus meinen Versuchen ersehe, sind hier viele Momente gegeben, welche zu einer interstitiellen Hepatitis mit Bindegewebsproliferation führen müssen:

Vor Allem die nekrotischen Herde, welche einerseits Defecte erzeugen, andererseits als Fremdkörper (wohl auch giftig) einwirken; dann die allmählich von der Ligaturstelle fortschreitende Entzündung, welche sich wohl bis in die kleinsten Gallengangsästchen erstrecken kann; endlich auch die mechanische Druckwirkung der angestauten Galle. Alles Dieses kann und muss selbst zu einer interstitiellen Hepatitis, zu einer entzündlichen Bindegewebshyperplasie führen, doch erfolgt dieses, wenn sich keine Complicationen dazu gesellen, nur langsam. In 6—7 Tagen kommt es dann nicht zur ausgesprochenen Cirrhose, wie dies Charcot, Gombault, Chambard haben wollen. Soll ich nach meinen eigenen Erfahrungen urtheilen, so muss ich sagen, dass selbst nach 10 Tagen noch keine Spur von Bindegewebswucherung nachweisbar ist.

Gelänge es, Meerschweinchen mehrere Wochen am Leben mit unterbundenem Ductus choledochus zu erhalten, so wäre das Bild der Bindegewebswucherung wohl schon deutlich. In der ersten Woche prävaliren destructive Vorgänge, und zwar sind dieselben so stark, dass die Thiere zu Grunde gehen.

Für uns hat dieser Umstand keine besondere Bedeutung, da es uns hauptsächlich auf das Studium eben dieser frühen Vorgänge ankam. Wer die späteren Stadien kennen lernen will, der muss sich andere Versuchsthiere wählen; Meerschweinchen eignen sich dazu durchaus nicht.

Literaturverzeichniss.

(Nachfolgendes Verzeichniss umfasst sämmtliche mir bekannte Arbeiten, in welchen die Frage nach den Leberveränderungen nach Choledochusverschluss experimentell behandelt worden ist. Die klinische und pathologisch-anatomische Literatur wird hier nicht berücksichtigt.)

1. Leyden, Beiträge zur Pathologie des Icterus. Berlin 1866.
2. Mayer, Ueber Veränderungen des Leberparenchyms bei dauerndem Verschluss des Ductus choledochus. Medicinische Jahrbücher. Wien 1872.
3. Legg Wickham, On the changes in the liver, which follows ligature of the bile-ducts. St. Bartholomew's Hospital Raports. 1873. Vol. IX. London.
4. Charcot et Gombault, Note sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal choledoque. Archives de Physiologie normale et pathologique. 1876.

5. Chambard, Contribution à l'étude des lésions histologiques du foie consécutives à la ligature du canal choledoque. Altérations des cellules hépatiques. Archives de Physiologie etc. 1877.
6. Foà e Salvioli, Ricerche anatomiche e sperimentali sulla patologia del fegato. Archivio per le scienze mediche. Vol. II. 1878.
7. Litten, Klinische Beobachtungen. 1. Ueber die biliäre Form der Lebercirrhose und den diagnostischen Werth des Icterus. Charité-Annalen. 1880.
8. Popoff, L., Ueber die natürliche pathologische Injection der Gallengänge und einige andere, bei der Unterbindung des Ductus choledochus bei Thieren beobachtete pathologische Erscheinungen. Virchow's Archiv. 81. Bd. 1880.
9. Simmonds, Ueber chronische interstitielle Erkrankungen der Leber. Deutsches Archiv f. klin. Med. XXVII. Bd. 1880.
10. Beloussow, Ueber die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XIV. Bd. 1881.
11. Mangelsdorf, Ueber biliäre Lebercirrhose. Deutsches Archiv f. klin. Med. XXXI. Bd. 1881.
12. Cholmogoroff, Ueber die Entstehung der chronischen interstitiellen Leberentzündung. Moskau 1886. (Russisch.)
13. Obrzut, Ueber entzündliche Veränderungen der Leber, welche nach Verschluss der grossen Gallengänge entstehen (O cirrhosách jaternich). Prag 1887. (Dasselbe polnisch in Przegl. lekarski 1888.)
14. Lahousse, Recherches expérimentales sur l'influence exercée sur la structure du foie par la ligature du canal choledoque. Archives de Biologie. T. VII. Fasc. 1. 1887.
15. Ruppert, Zur Frage über die Entstehung der biliären Lebercirrhose. Warschau 1889 (russisch).
16. Gianturco e Stampachia, Ricerche sulle alterazioni del parenchima epatico nell' avvelenamento arsenicale. Giornale della assoziazione dei naturalisti e medici di Napoli. Anno I. 1889.
17. Gianturco, Contributo alla istologia del fegato. Ibidem.
18. Pick, Zur Kenntniss der Leberveränderungen nach Unterbindung des Ductus choledochus. Zeitschr. f. Heilkunde. XI. Bd. 1890.

Erklärung der Abbildungen.

(Zeiss, Tubuslänge 160 mm. Objectiv: apochr. Oelimmersion. Ap. 1,30, äquiv. Brennweite 2,0. Compensationsocular 4. Camera lucida von Abbé.)

Tafel VI.

Fig. 1. Einkernige normale Leberzelle. Färbung: Rose-Bengale und Methylenblau.

Fig. 2. Zweikernige Leberzelle. Gleiche Färbung.

Fig. 3. Leberzelle mit mitotischem Kern (Knäuelstadium).

Fig. 4. Dasselbe (Doppelsternstadium).

Fig. 5. Zwei junge Zellen mit Tochterknäueln.

Fig. 6. Zelle aus der peripherischen Zone eines nekrotischen Herdes mit sich diffus färbendem Kern.

Fig. 7. Gleiche Zelle, zweikernig.

Fig. 8—10. Zellen aus centralen Abschnitten der nekrotischen Herde. Die Kerne nehmen keine Kernfarbstoffe mehr auf; das Protoplasmanetz deutlich.

Fig. 11—14. Zellen aus centralen Abschnitten der Herde. Kernlos. Protoplasmanetz verschwindet allmählich.

Fig. 15—16. Gleiche Zellen, Leukocyten enthaltend.

Fig. 17-18. Gleiche Zellen wie in Fig. 6—7 bei Anilinblau-Safraninfärbung.

Fig. 19—21. Zellen wie in Fig. 8—10 bei Anilinblau-Safraninfärbung.

Fig. 22—24. Zellen wie in Fig. 11—14; gleiche Färbung.

Fig. 25. Zelle wie in Fig. 15, ebenfalls Anilinblau-Safraninfärbung.

Fig. 26—27. Zellen, deren mitotische Kerne sich in Anfangsstadien der Deconstitution befinden. Färbung: Rose-Bengale und Methylenblau.

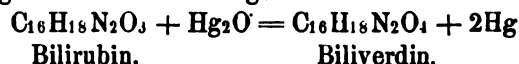
Fig. 28—29. Weitere Stadien der Mitosendeconstitution. Achromatinfäden deutlich sichtbar. Gleiche Färbung.

Fig. 30—39. Fernere Stadien der Mitosendeconstitution. Gleiche Färbung.

Fig. 40—48. Verschiedene Stadien der Mitosendeconstitution. Anilinblau-Safraninfärbung.

Fixe und kohlensaure Alkalien entfärben die amylalkoholische Lösung sofort, durch abermaliges Ansäuern kehrt die ursprüngliche Färbung wieder zurück. Nascirender Wasserstoff entfärbt die Lösung ebenfalls, bei Luftzutritt wird sie wiederum roth. In Aether, Chloroform und Schwefelkohlenstoff war der Farbstoff unlöslich, alles Eigenschaften, wie sie von Nencki und Sieber als charakteristisch für das Uroroseïn angegeben werden. Für eine weitere Untersuchung, namentlich Elementaranalysen, reichte das mir zu Gebote stehende Material nicht aus und ein endgültiger Beweis für die Identität meines Products mit dem Uroroseïn von Nencki und Sieber ist noch zu erbringen.

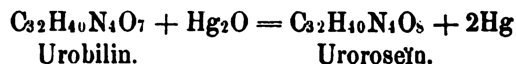
In meiner eingangs citirten Arbeit habe ich angegeben, dass auf ähnliche Weise durch Calomel in alkalischer Lösung Bilirubin, unter Abscheidung von metallischem Quecksilber, zu Biliverdin oxydirt wird. Den Vorgang könnte man in folgender Weise chemisch formuliren:



$$C_{16}H_{18}N_2O_3 + Hg_2O = C_{16}H_{18}N_2O_4 + 2Hg$$

Bilirubin. Biliverdin.

Das Uroroseïn ist bis jetzt nicht analysirt worden. Ohne den Resultaten der zukünftigen Analysen vorgreifen zu wollen, könnte man durch Analogie seine Entstehung aus Urobilin auf folgende Weise veranschaulichen:



$$C_{32}H_{40}N_4O_7 + Hg_2O = C_{32}H_{40}N_4O_8 + 2Hg$$

Urobilin. Uroroseïn.

Jedenfalls ist durch meine Beobachtung die Abstammung des Uroroseïns aufgeklärt und die Annahme ist gerechtfertigt, dass auch im thierischen, resp. menschlichen Organismus das Uroroseïn durch Oxydation des Urobilins entsteht. Ich habe in jüngster Zeit die Beobachtung gemacht, dass bei Schwindsüchtigen, bei denen durch Ansäuern des Harns und Extraction mit Amylalkohol kein Uroroseïn nachweisbar war, unmittelbar nach Einspritzen der Koch'schen Lymphe dieser Farbstoff im Harn auftritt. Koch giebt an, dass er nach Injection seiner Flüssigkeit Icterus auftreten sah. Durch die Arbeiten von Nencki und Sieber wissen wir, in welcher nahen Beziehung der Blutfarbstoff zum Gallenfarbstoff steht. Ob diese vermehrte Uroroseïnausscheidung hämatogenen oder hepatogenen Ursprungs ist, muss vorläufig dahingestellt werden. Es ist aber zu erwarten, dass ähnlich, wie durch das von Koch erhaltene Tuberkelenzym oder Toxalbumin, auch durch andere Enzyme, die ja alle eine deletäre Wirkung auf die Blutkörperchen ausüben, eine vermehrte Uroroseïnausscheidung im Harn bewirkt wird.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

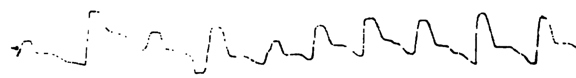
Tafel 1.

r

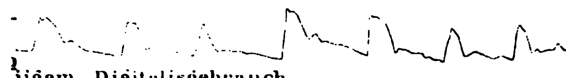
Fall III.



iretingebrauch.



bsetzt.



igem Digitalisgebrauch.



kleinen Dosen und Diuretin

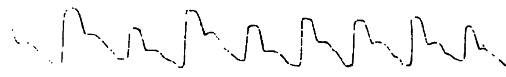
Fall IV.



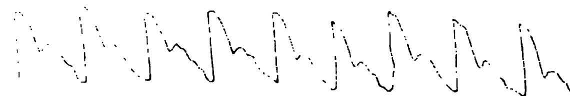
tt.



iuretinwirkung.



ge ausgesetzt.



egigem Diuretingebrauch.

Lith.Anst v. Oscar Fürstenau, Leipzig.

Fig 1

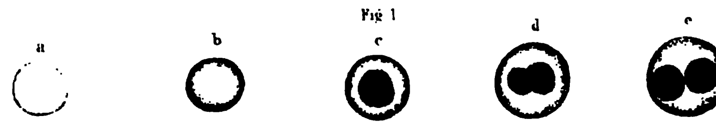


Fig. 2.

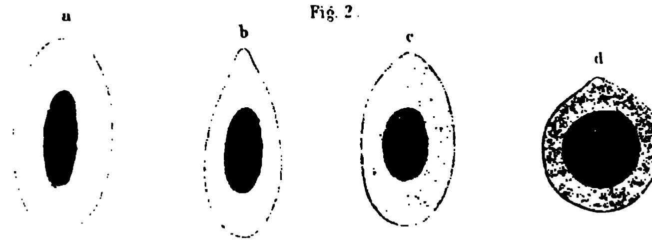
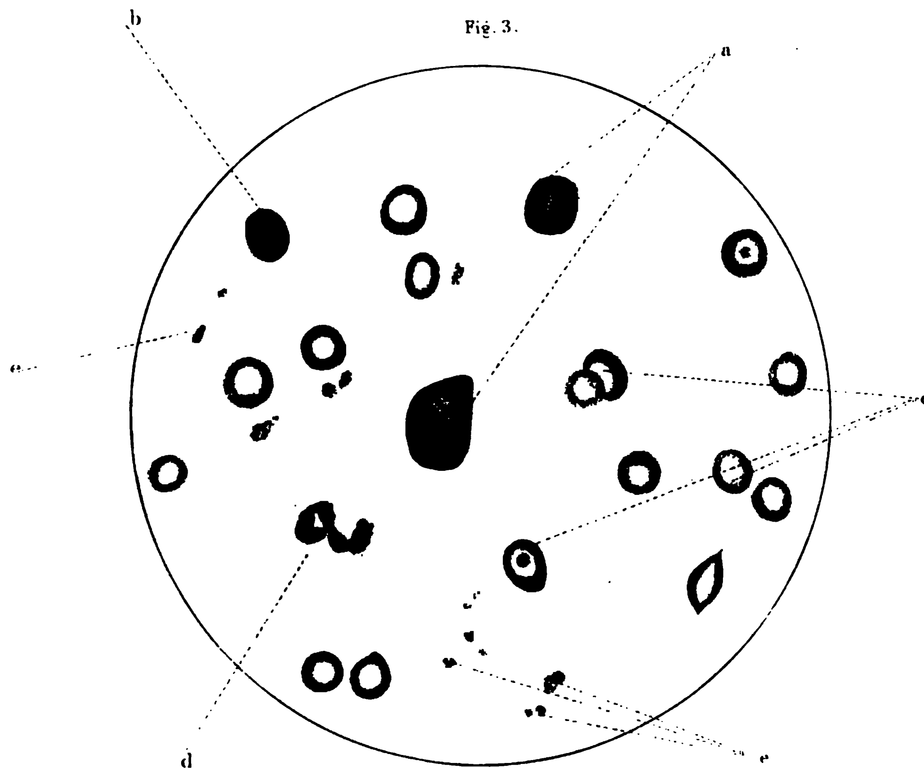
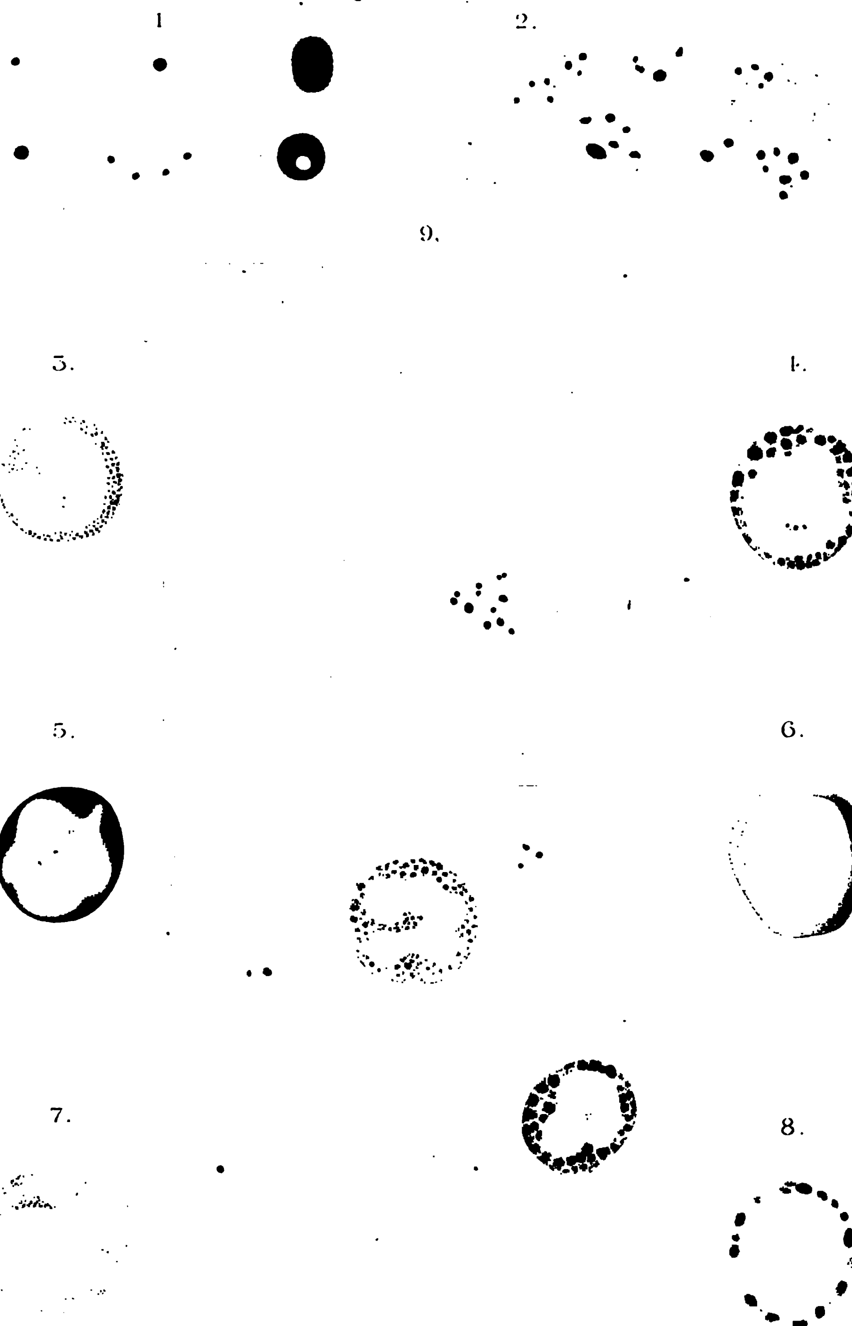


Fig. 3.



Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.



Gabritschewsky, Glycogenreaction.

Lith. Anst. v. Werner & Winter, Frankfurt a/M.

Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig

Fig. 3 b.



Fig. 4 a.

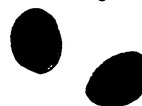


Fig. 4 b.



Fig. 5 b.



Fig. 7.



Fig. 1.

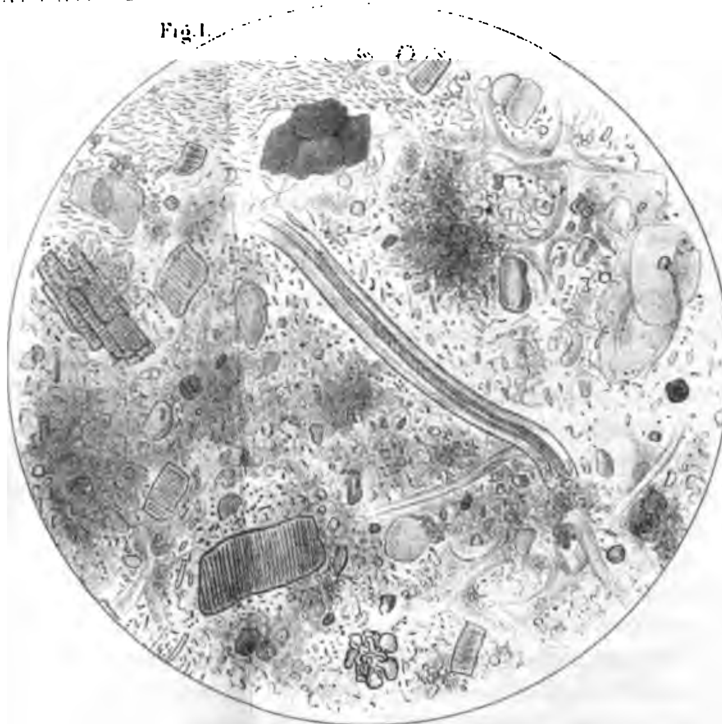
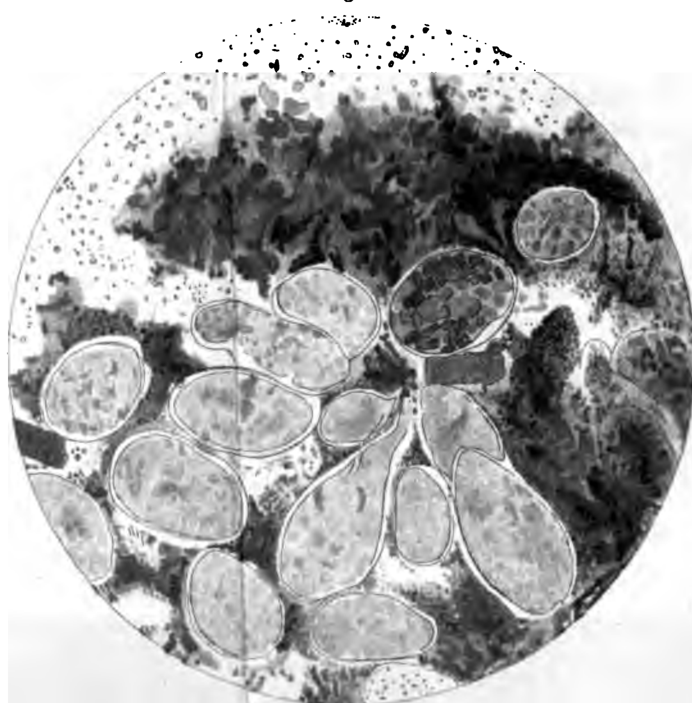


Fig. 2.



Mar. Lalves. Xerck. u. Sieber. Dünndarm

Fig. 3 a.

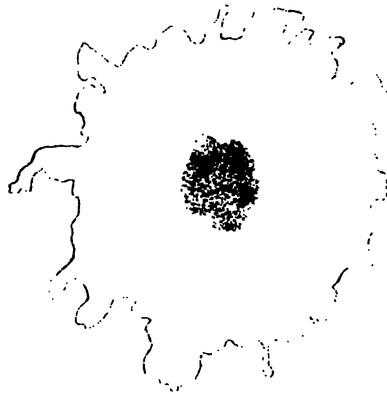


Fig. 3 b.



Fig. 1 a.



Fig. 1 b.



Fig. 4 a.

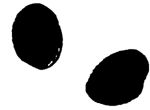


Fig. 2 b.

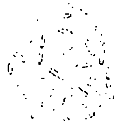


Fig. 4 b.



Fig. 2 a.

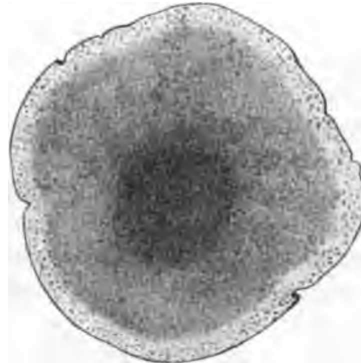


Fig. 5 a.

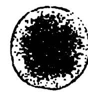


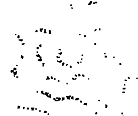
Fig. 5 b.

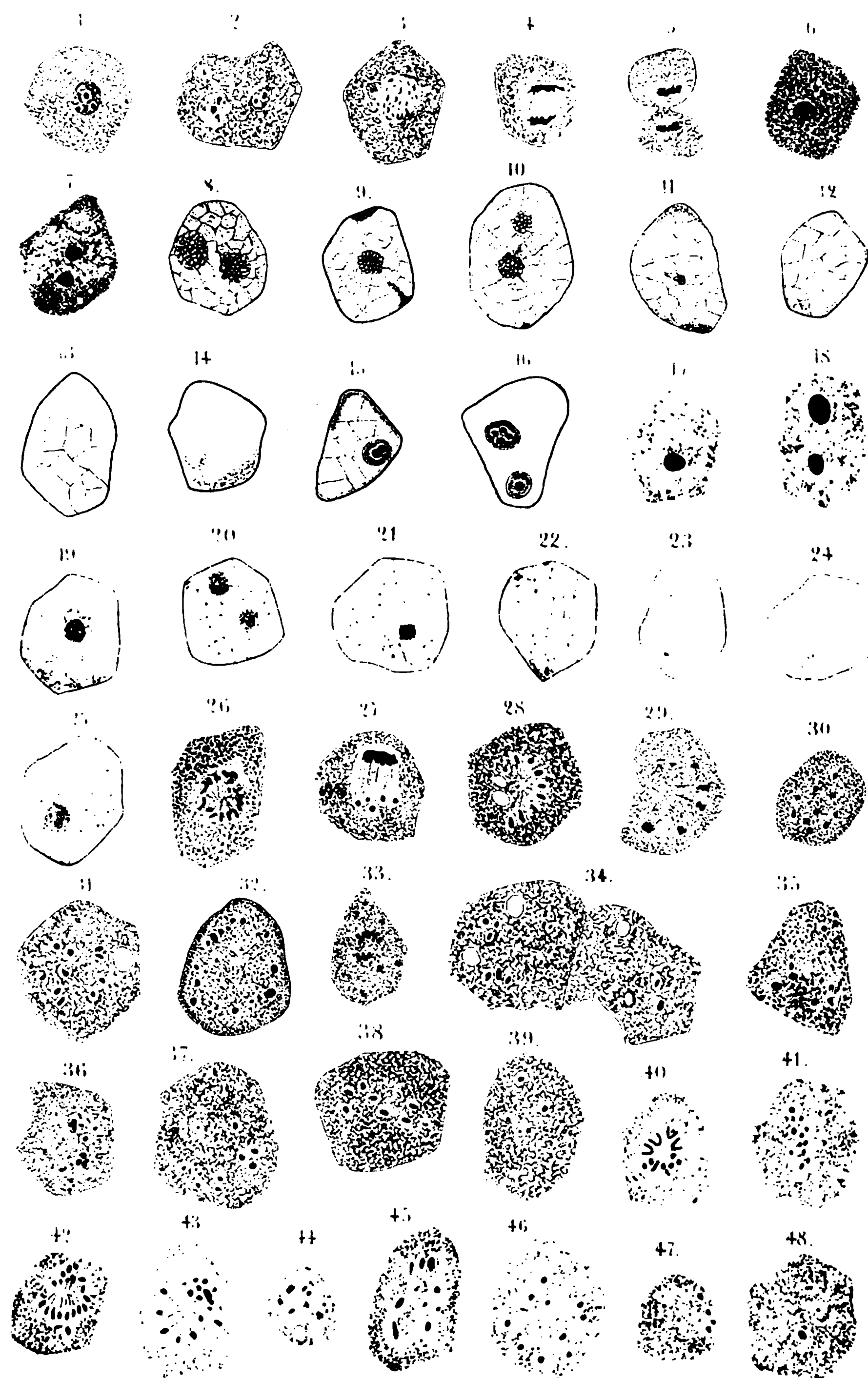


Fig. 6.



Fig. 7.





F.C.W. Vogel

